

VERHALTEN VON MINERALOCORTICOIDEN,
GLUCOCORTICOIDEN UND PROGESTINEN NACH
ACTH-STIMULATION BEI HETEROZYGOTEN
GENTRÄGERN FÜR DAS ADRENOGENITALE
SYNDROM MIT 21-HYDROXYLASEDEFEKT

Anna Katharina Villa
München
1985



Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn

Verhalten von Mineralocorticoiden, Glucocorticoiden und
Progestinen nach ACTH-Stimulation bei heterozygoten
Genträgern für des Adrenogenitale Syndrom mit
21-Hydroxylasedefekt

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna Katharina Villa
aus
Stuttgart
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. D. Knorr
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	13.2.1986

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	3
I.1. Das Adrenogenitale Syndrom	3
I.2. Ziel der vorliegenden Untersuchung	4
II. MATERIAL UND METHODEN	6
II.1. Klinisches Untersuchungsmaterial	6
II.2. Methode der simultanen Multisteroidanalyse	6
II.3. Statistik	7
III. ERGEBNISSE	8
III.1. Steroide des 17-Hydroxy-Biosynthesewegs	8
III.2. Steroide des 17-Desoxy-Biosynthesewegs	20
III.3. Quotienten	28
IV. DISKUSSION	35
V. ZUSAMMENFASSUNG	55
VI. LITERATURVERZEICHNIS	57
VII. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	66
VIII. DANKSAGUNG	67
IX. LEBENSLAUF	68



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

1. Das Adrenogenitale Syndrom

Das congenitale Adrenogenitale Syndrom (AGS) mit 21-Hydroxylasedefekt ist mit ca. 90% die häufigste Form der autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselstörungen der Nebennierenrinde (NNR) (10;48). Die anderen Enzymdefekte sind außerordentlich selten.

Man unterscheidet zwei Hauptformen des klassischen 21-Hydroxylasedefekts: die Form mit und die unkomplizierte Form ohne Salzverlustsyndrom (SVS), je nach Beeinträchtigung der Mineralocorticosteroidsynthese. Zur Erklärung der beiden unterschiedlichen Formen werden verschiedene Theorien diskutiert:

Die "Ein-Enzym-Theorie" postuliert ein unterschiedliches Ausmaß der Beeinträchtigung des gleichen Enzyms, wobei die schwerere Beeinträchtigung zum Salzverlust führt. Hierbei würde auch bei der unkomplizierten Form eine latente Störung in der Mineralocorticosteroidsynthese vorliegen.

Die "Zwei-Enzym-Theorie" vermutet, daß die unkomplizierte Form durch einen Defekt im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg, die komplizierte dagegen durch einen Defekt im 17-Hydroxy- und im 17-Desoxy-Biosyntheseweg der Steroidogenese verursacht wird.

Eine dritte Hypothese vermutet bei beiden Formen einen Defekt der 21-Hydroxylase im 17-Hydroxy- und 17-Desoxy-Biosyntheseweg in der zona fasciculata, beim SVS aber einen zusätzlichen Defekt dieses Enzyms in der zona glomerulosa (43). Neben der klassischen Form unterscheidet man noch zwei Unterformen: eine sog. "cryptic"- und eine "late-onset"- Form.

Beim weiblichen Geschlecht kommt es zum Pseudohermaphroditismus femininus, beim männlichen zu einer Pseudopubertas praecox, bei der Form mit SVS schon im Neugeborenenalter zusätzlich zu lebensgefährlichen Elektrolytstörungen.

Die Therapie des AGS besteht in der lebenslangen Substi-

tution mit Gluco- und Mineralocorticoiden.

Die Häufigkeit wird für Europa mit ca. 1:7000 angegeben (48), die Frequenz der heterozygoten Genträger errechnet sich nach dem Hardy-Weinberg'schen Gesetz mit ca. 1:40.

Die Differenzierung der heterozygoten Genträger des 21-Hydroxylasedefekts, die sich rein klinisch von gesunden Individuen nicht unterscheiden, ist heute durch HLA-Typisierung, aber auch laborchemisch möglich.

Bei der HLA-Typisierung müssen entsprechend einem autosomal-rezessiven Vererbungsgang alle diejenigen Angehörigen eines AGS-Patienten als heterozygot angesehen werden, die in einem HLA-Haplotypen identisch mit dem AGS-Patienten sind (15). Bei der Identifizierung der Merkmalsträger durch biochemische Tests versucht man, durch maximale Stimulation der NNR mit ACTH einen latenten Defekt der 21-Hydroxylase bei Heterozygoten aufzudecken, indem man Hormone der Steroidsynthese vor und nach dem Enzymdefekt bestimmt. Am häufigsten mißt man die Serumkonzentration von 17-Hydroxy-Progesteron. In der Arbeitsgruppe von KNORR gelten Patienten als heterozygot, wenn der Anstieg von 17-Hydroxy-Progesteron nach Stimulation über 260 ng/dl liegt.

2. Ziel der vorliegenden Untersuchung

In einer früheren Arbeit von WEIL et al. (61) wurde berichtet, daß man die Aussagekraft der biochemischen Tests bei Frauen, nicht aber bei Männern durch Gabe von Dexamethason (Dexa) am Abend vor dem ACTH-Test steigern kann. Außerdem wurden die Frauen nur zwischen dem 3. und 8. Tag ihres Menstruationszyklus getestet.

Es wurden in Anlehnung an diese Testhypothese bei 26 obligat heterozygoten Eltern von AGS-Kindern die wichtigsten Hormone des 17-Hydroxy- und 17-Desoxy-Biosynthesewegs nach Dexamethason-Suppression und anschließender ACTH-Stimulation bestimmt:

Progesteron (P), 11-Desoxycorticosteron (DOC), Corticosteron (B), Aldosteron (Aldo), 17-Hydroxy-Progesteron (17-OH-P), 11-Desoxycortisol (S), Cortisol (F) und Cortison (E).

Als Kontrollgruppe dienten uns jeweils 10 gesunde Frauen und Männer.

Ziel der Untersuchung war es, durch gleichzeitige Messung der wichtigsten Gluco- und Mineralocorticoide sowie Progestine die Effektivität des Heterozygotentests eventuell steigern zu können und andererseits neue biochemische Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge der Steroidbiosynthese bei Personen, die heterozygot für den 21-Hydroxylasedefekt sind, zu gewinnen.

Cholesterol

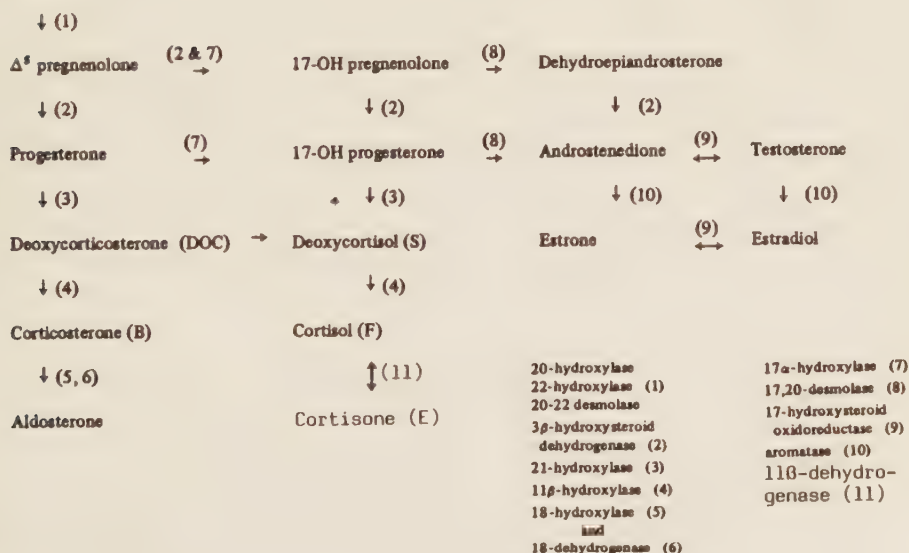


Abb.1: Steroidbiosynthese

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Klinisches Untersuchungsmaterial

Es wurden insgesamt 26 Eltern (12 Männer und 14 Frauen) von Kindern mit nachgewiesenem AGS untersucht. 4 der 12 Väter und 3 der 14 Mütter hatten Kinder mit einem AGS mit SVS. Da sich bei der Messung der Steroidkonzentrationen kein Unterschied der beiden Formen zeigte, wurden die Ergebnisse in einer Gruppe zusammengefaßt ausgewertet. Als Kontrollgruppe dienten 20 gesunde Personen (10 Männer und 10 Frauen). Frauen wurden nur zwischen dem 4. und 10. Tag ihres Menstruationszyklus getestet. Von den untersuchten Personen wurden keinerlei Medikamente eingenommen, alle waren normalgewichtig sowie normoton.

Bei allen getesteten Personen wurde die NNR am Abend vor der ACTH-Stimulation durch 1,5 mg oral zugeführtes Dexamethason (Fortecortin^R) supprimiert. Die ACTH-Stimulation erfolgte am nächsten Morgen um 9.00 Uhr durch i.v. Injektion von 0,25 mg synthetisches 1-24 ACTH (Synacthen^R). Blut wurde unmittelbar vor (basal) und 60 min nach (stimuliert) der Injektion in heparinisierten Röhrchen abgenommen. Die Blutproben wurden sofort zentrifugiert und bis zum Assay bei -20° C aufbewahrt.

2. Methode der simultanen Multisteroidanalyse

Die simultane Multisteroidanalyse wurde im Endokrinologischen Forschungslabor der Universitäts-Kinderklinik durchgeführt. Die Methode wurde an anderer Stelle schon ausführlich beschrieben (54;55;18). Kurz beschrieben sieht sie folgendermaßen aus: Nach Zugabe einer definierten Menge radioaktiven Tracers zu 250-500 µl Plasma wird mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend werden die Steroide über eine mechanisierte Sephadex LH 20-Säulenchromatographie aufgetrennt. Jede isolierte Steroidfraktion wird dann mit einem Radioimmunoassay quantifiziert.

3. Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des non-parametrischen U-Tests nach MANN-WHITNEY und des T-Tests nach STUDENT für unverbundene Daten. Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Kollektiven wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn sich ein 2p-Wert $< 0,05$ ergab.

III. ERGEBNISSE

Die Untersuchungsergebnisse wurden für Frauen und Männer getrennt ausgewertet. Die mittleren Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxy-Progesteron (17-OH-P), 11-Desoxycortisol (S), Cortisol (F), Cortison (E), Progesteron (P), 11-Desoxycorticosteron (DOC), Corticosteron (B) und Aldosteron (Aldo) sind für Frauen in Tabellen 1a und 2a, für Männer in Tabellen 1b und 2b aufgeführt.

1. Steroide des 17-Hydroxy-Biosynthesewegs

a) 17-Hydroxy-Progesteron (17-OH-P)

Die Ergebnisse von 17-OH-P sind in Abbildung 2 sowie Tabellen 1a,b dargestellt.

Vergleicht man die mittleren basalen Konzentrationen nach Dexa zwischen Heterozygoten und Normalpersonen bei beiden Geschlechtern, so ist dieser Wert nur bei den heterozygoten Männern ($p < 0,001$), nicht jedoch bei den heterozygoten Frauen signifikant niedriger. Bei den heterozygoten Männern ist aber die Konzentration signifikant höher als bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,01$).

Nach ACTH-Stimulation läßt sich die Konzentration von 17-OH-P bei beiden Geschlechtern signifikant steigern. Die mittlere Konzentration liegt jetzt bei den heterozygoten Frauen signifikant höher als bei den Kontrollpersonen ($p < 0,001$). Bei den heterozygoten Männern findet sich statistisch kein signifikanter Unterschied, obwohl auch diese fast doppelt so hohe stimulierte Werte wie die Kontrollpersonen haben.

Der mittlere Anstieg ist sowohl bei den heterozygoten Männern ($p < 0,02$) als auch bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,001$) signifikant größer als beim Kontrollkollektiv. Die Anstiege in Absolutwerten sind bei heterozygoten Frauen und Männern fast gleich.

17-HYDROXYPROGESTERONE

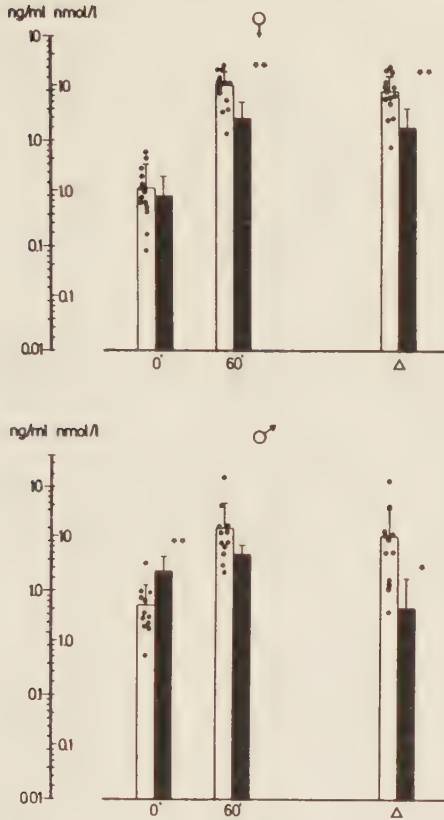


Abb.2: Plasmakonzentrationen in ng/ml von 17-Hydroxy-Pro-gesteron nach Dexamethason-Suppression (0'), 60 min nach ACTH-Stimulation und mittlerer Anstieg (Δ) bei Frauen (oben) und Männern (unten). Bei den Heterozygoten (weiße Säulen) sind zusätzlich die individuellen Meßwerte dargestellt. Die schwarzen Säulen zeigen die Kontrollgruppen. Eingetragen sind Mittelwert, 1 Standardabweichung und Signifikanzniveau:

- * $p < 0,05$ - $p < 0,02$
- ** $p < 0,01$ - $p < 0,001$
- *** $p < 0,0001$

female	17-hydroxyprogesterone		11-deoxycortisol		cortisol		cortisone	
	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls
<u>0 min</u>								
mean value	0,36	0,30	0,38	0,24	14,24	36,75	2,76	7,13
SD	0,20	0,16	0,28	0,16	13,10	19,08	1,41	2,53
significance	NS		NS		p<0,01		p<0,0001	
<u>60 min</u>								
mean value	3,39	1,64	2,68	1,38	251,46	437,70	17,91	34,26
SD	1,24	0,67	1,93	0,94	89,19	115,40	6,79	17,17
significance	p<0,001		NS		p<0,001		p<0,01	
<u>Increase</u>								
mean value	3,03	1,34	2,22	1,14	273,14	400,90	15,16	27,13
SD	1,24	0,68	1,87	0,92	81,75	105,30	6,01	16,09
significance	p<0,001		NS		p<0,001		p<0,02	

Tab 1a: Plasmapkonzentrationen in ng/ml von 17-OH-P, S, F, E ($\pm$ Steroide des 17-Hydroxybiosynthesewege) bei Frauen (10 Kontrollpersonen und 14 AGS-Heterozygote) vor und 60 min nach ACTH-Stimulation nach Dexamethasonsuppression

male	17-hydroxyprogesterone		11-deoxycortisol		cortisol		cortisone	
	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls
0 min								
mean value	0,74	1,57	0,53	0,45	9,93	41,84	2,15	7,47
SD	0,42	0,55	0,36	0,38	4,32	24,02	0,82	2,67
significance	p<0,001		NS		p<0,001		p<0,0001	
60 min								
mean value	4,06	2,27	2,14	1,62	241,49	416,30	14,70	28,24
SD	2,92	0,51	1,68	0,91	110,14	95,90	5,70	8,42
significance	NS		NS		p<0,001		p<0,001	
Increase								
mean value	3,32	0,70	1,61	1,17	231,56	374,40	12,55	20,77
SD	2,93	0,63	1,49	0,79	108,50	81,10	5,38	8,12
significance	p<0,02		NS		p<0,01		p<0,02	

Tab 1b: Plasmakonzentrationen in ng/ml von 17-OH-P, S, F, E (= Steroide des 17-Hydroxybiosynthesewegs) bei Männern (10 Kontrollpersonen und 12 AGS-Heterozygote) vor und 60 min nach ACTH-Stimulation nach Dexamethasonsuppression

female	progesterone		11-deoxycorticosterone		corticosterone		aldosterone	
	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls
<u>0 min</u>								
mean value	0,22	0,04	0,06	0,06	0,82	3,12	0,05	0,10
SD	0,22	0,02	0,07	0,06	0,90	2,65	0,03	0,05
significance	NS		NS		p<0,01		p<0,05	
<u>60 min</u>								
mean value	0,81	0,12	0,36	0,57	19,32	24,76	0,14	0,69
SD	0,43	0,13	0,29	0,16	10,95	8,57	0,10	0,29
significance	p<0,002		NS		NS		p<0,0001	
<u>increase</u>								
mean value	0,59	0,15	0,34	0,51	18,86	21,64	0,11	0,59
SD	0,35	0,12	0,29	0,18	11,29	7,45	0,11	0,28
significance	p<0,05		NS		NS		p<0,001	

Tab 2a: Plasmakonzentrationen in ng/ml von P, DOC, B, Aldo (= Steroide des 17-Desoxybiosyntheswegs) bei Frauen (10 Kontrollpersonen und 14 AGS-Heterozygote) vor und 60 min nach ACTH-Stimulation nach Dexamethasonsuppression

male	progesterone		11-deoxycorticosterone		corticosterone		aldosterone	
	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls
<u>0 min</u>								
mean value	0,11	0,07	0,07	0,04	1,07	1,13	0,08	0,14
SD	0,06	0,06	0,09	0,06	1,05	0,62	0,11	0,06
significance	NS		NS		NS		NS	
<u>60 min</u>								
mean value	0,75	0,30	0,49	0,58	18,20	25,96	0,20	0,66
SD	0,36	0,12	0,40	0,30	9,05	10,60	0,28	0,44
significance	p<0,02		NS		NS		p<0,02	
<u>Increase</u>								
mean value	0,64	0,23	0,27	0,54	17,13	24,82	0,25	0,52
SD	0,37	0,10	0,33	0,32	8,94	10,60	0,34	0,31
significance	p<0,05		NS		NS		NS	

Tab 2b: Plasmakonzentrationen in ng/ml von P, DOC, B, Aldo ($\pm$ Steroide des 17-Desoxybiosynthesewege) bei Männern (10 Kontrollpersonen und 12 AGS-Heterozygote) vor und 60 min nach ACTH-Stimulation nach Dexamethasonsuppression

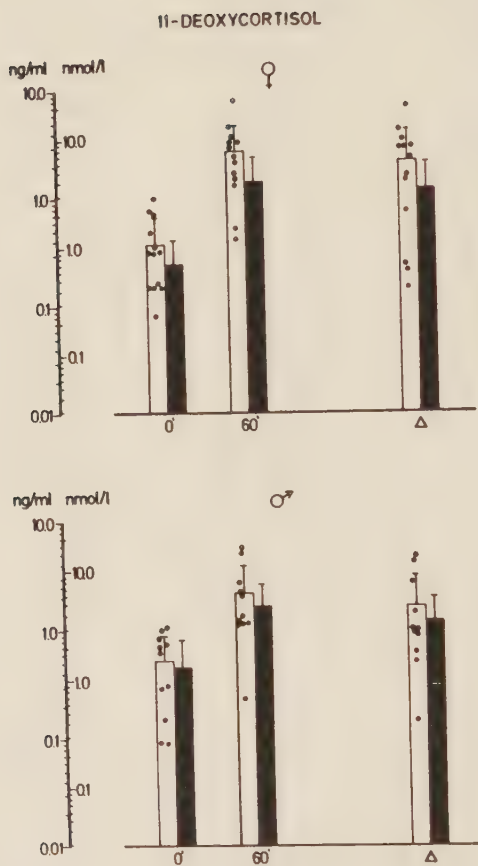


Abb.3: Plasmakonzentrationen in ng/ml von 11-Desoxycortisol.
Legende siehe Abb.2.

b) 11-Desoxycortisol (S)

Die Ergebnisse von 11-Desoxycortisol sind in Abbildung 3 sowie Tabellen 1a,b dargestellt.

Der Unterschied der mittleren basalen Konzentrationen nach Dexa zwischen Heterozygoten und Kontrollpersonen ist statistisch nicht signifikant. Es gibt ebenfalls keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bei den heterozygoten Frauen und Männern.

Nach ACTH-Stimulation lassen sich die Konzentrationen von 11-Desoxycortisol bei beiden Geschlechtern signifikant steigern. Zwischen Heterozygoten und Normalpersonen ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Ebenso verhält es sich bei den mittleren Anstiegen. Obwohl der mittlere Anstieg der heterozygoten Frauen um fast ein Drittel höher ist als bei den heterozygoten Männern, errechnet sich keine Signifikanz.

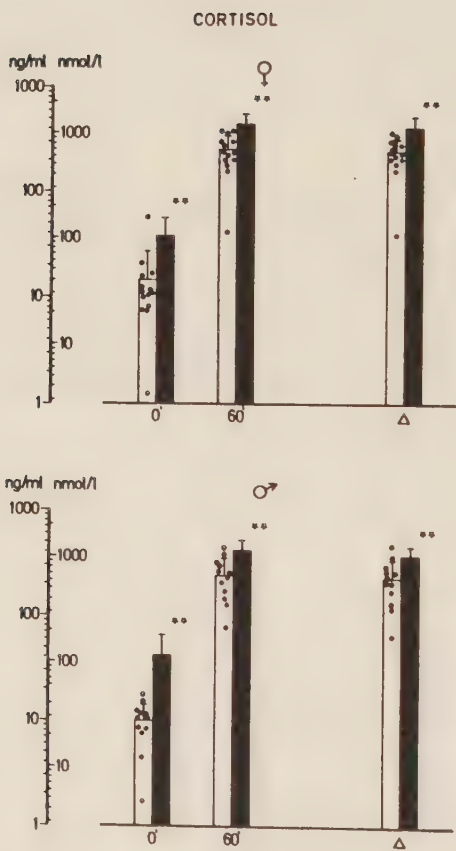


Abb.4: Plasmakonzentrationen in ng/ml von Cortisol. Legende siehe Abb.2.

c) Cortisol (F)

Die Ergebnisse von Cortisol sind in Abbildung 4 sowie Tabellen 1a,b dargestellt.

Die mittlere basale Konzentration nach Dexamethason ist bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,01$) und bei den heterozygoten Männern ($p < 0,001$) signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen. Zwischen den heterozygoten Frauen und Männern besteht kein signifikanter Unterschied.

Durch ACTH-Stimulation läßt sich die Konzentration von Cortisol bei beiden Geschlechtern signifikant steigern. Für die heterozygoten Frauen und Männer sind die Werte im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant niedriger ($p < 0,001$).

Der mittlere Anstieg ist bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,001$) und bei den heterozygoten Männern ($p < 0,01$) signifikant niedriger als bei den Normalpersonen. Die Anstiege in Absolutwerten sind bei heterozygoten Frauen und Männern fast gleich.

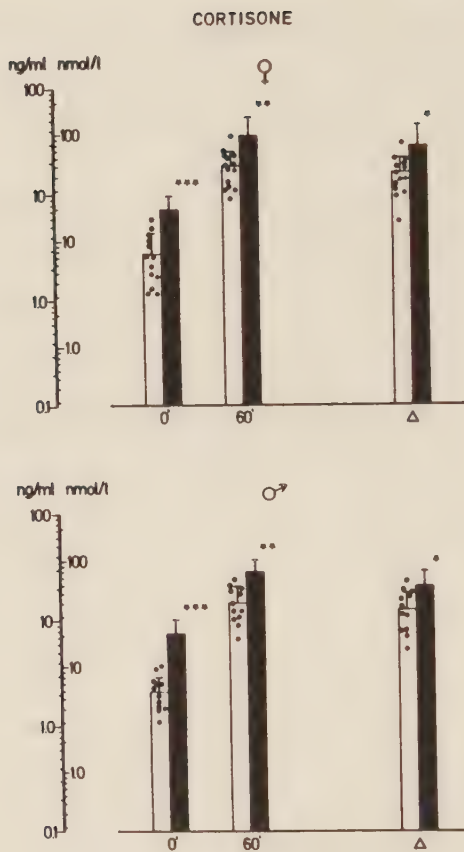


Abb.5: Plasmakonzentrationen in ng/ml von Cortison. Legende siehe Abb.2.

d) Cortison (E)

Die Ergebnisse von Cortison sind in Abbildung 5 sowie Tabellen 1a,b dargestellt.

Die mittlere basale Konzentration nach Dexamethason ist bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,0001$) und bei den heterozygoten Männern ($p < 0,0001$) statistisch hochsignifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen. Zwischen den heterozygoten Frauen und Männern besteht kein signifikanter Unterschied.

Nach ACTH-Stimulation läßt sich die Konzentration von Cortison bei beiden Geschlechtern signifikant steigern. Für die heterozygoten Frauen ($p < 0,01$) und für die heterozygoten Männer ($p < 0,001$) sind die Werte im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant niedriger.

Der mittlere Anstieg ist bei den heterozygoten Frauen und Männern signifikant niedriger als bei den Normalpersonen ($p < 0,02$). Zwischen heterozygoten Frauen und Männern gibt es statistisch keinen Unterschied.

PROGESTERONE

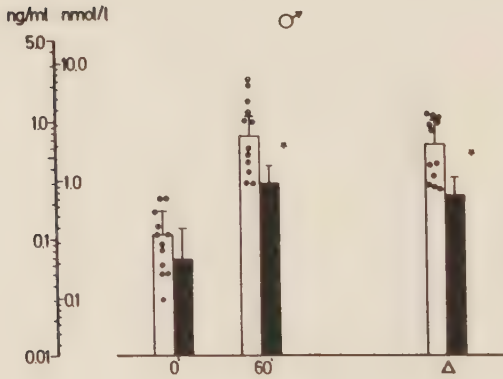
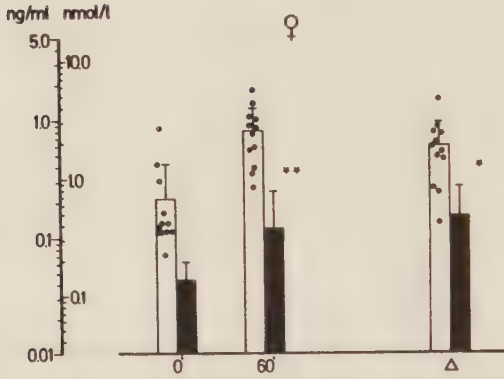


Abb.6: Plasmakonzentrationen in ng/ml von Progesteron. Legendende siehe Abb.2.

2. Steroide des 17-Desoxy-Biosynthesewegs

a) Progesteron (P)

Die Ergebnisse von Progesteron sind in Abbildung 6 sowie Tabellen 2a,b dargestellt.

Vergleicht man die mittlere basale Konzentration nach Dexa der Heterozygoten mit der der Kontrollpersonen, so ist dieser Unterschied bei beiden Geschlechtern statistisch nicht signifikant, obwohl die heterozygoten Frauen und Männer höhere Werte aufweisen. Die heterozygoten Frauen haben fast doppelt so hohe Konzentrationen wie die heterozygoten Männer, statistisch errechnet sich jedoch keine Signifikanz.

Durch ACTH-Stimulation lassen sich die Konzentrationen von Progesteron bei den heterozygoten Frauen und Männern signifikant steigern. Die mittlere Konzentration ist bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,002$) und bei den heterozygoten Männern ($p < 0,02$) signifikant höher als bei den Kontrollpersonen.

Der mittlere Anstieg ist bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,05$) und Männern ($p < 0,05$) signifikant größer als beim Kontrollkollektiv. Die Anstiege in Absolutwerten sind bei heterozygoten Frauen und Männern fast gleich.

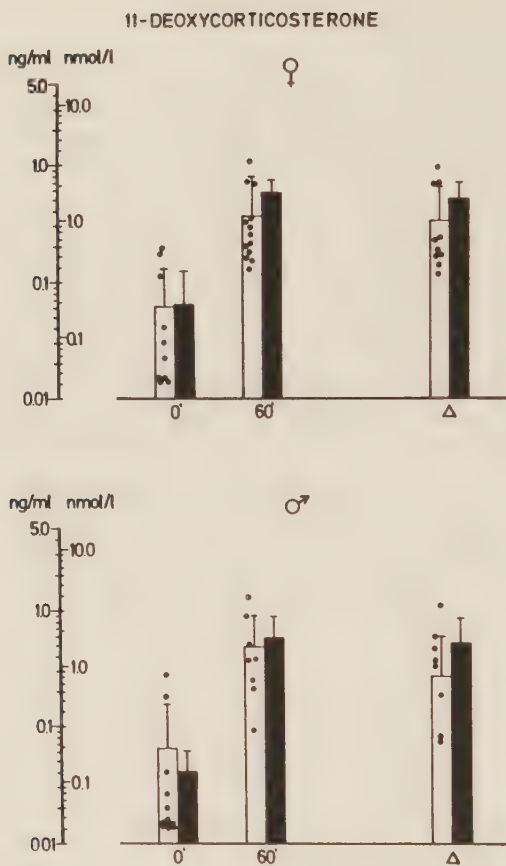


Abb.7: Plasmakonzentrationen in ng/ml von 11-Desoxycortico-
steron. Legende siehe Abb.2.

b) 11-Desoxycorticosteron (DOC)

Die Ergebnisse von DOC sind in Abbildung 7 sowie Tabellen 2a,b dargestellt.

Der Unterschied der mittleren basalen Konzentrationen nach Dexa zwischen Heterozygoten und Normalpersonen ist statistisch nicht signifikant. Ebenfalls finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen heterozygoten Frauen und Männern.

Nach ACTH-Stimulation läßt sich die Konzentration von DOC bei beiden Geschlechtern signifikant steigern. Zwischen Heterozygoten und Normalpersonen ergibt sich wie bei den basalen auch bei den Werten nach Stimulation kein signifikanter Unterschied.

Daraus folgt, daß die mittleren Anstiege bei den heterozygoten Frauen und Männern ebenfalls gleich sind und kein Geschlechtsunterschied besteht.

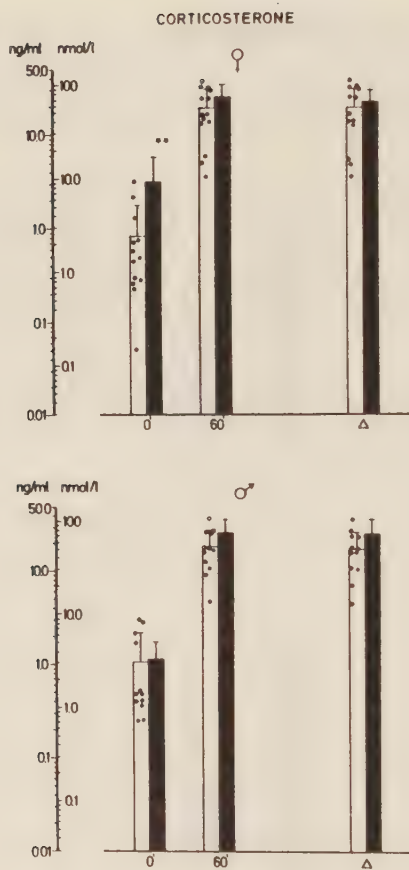


Abb.8: Plasmakonzentrationen in ng/ml von Corticosteron.
Legende siehe Abb.2.

c) Corticosteron (B)

Die Ergebnisse von Corticosteron sind in Abbildung 8 sowie Tabellen 2 a,b dargestellt.

Vergleicht man die mittlere basale Konzentration nach Dexa zwischen Heterozygoten und Normalpersonen, so zeigt sich nur bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,01$) ein signifikant niedrigerer Wert, bei den Männern besteht kein signifikanter Unterschied. Zwischen heterozygoten Frauen und Männern besteht kein signifikanter Geschlechtsunterschied.

Nach ACTH-Stimulation lassen sich bei beiden Geschlechtern die Konzentrationen von Corticosteron signifikant steigern. Der Unterschied zwischen Heterozygoten und Kontrollpersonen ist nicht signifikant.

Ebenso verhält es sich, wenn man die mittleren Anstiege der heterozygoten Frauen und Männer mit denen der Kontrollpersonen vergleicht, wo sich kein Unterschied feststellen läßt. Die Anstiege in Absolutwerten sind bei heterozygoten Frauen und Männern fast gleich.

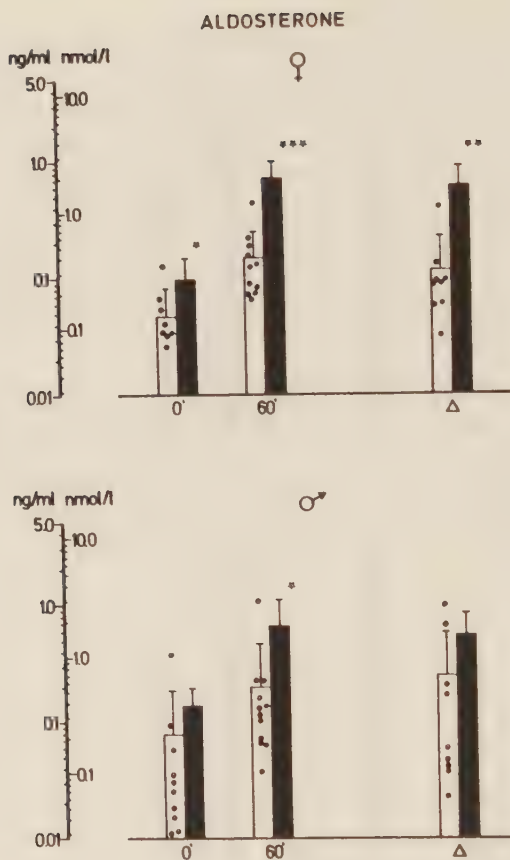


Abb.9: Plasmakonzentrationen in ng/ml von Aldosteron. Legendende siehe Abb.2.

d) Aldosteron (Aldo)

Die Ergebnisse von Aldosteron sind in Abbildung 9 sowie Tabellen 2 a,b dargestellt.

Vergleicht man die mittlere basale Konzentration nach Dexa zwischen Heterozygoten und Kontrollpersonen, so zeigt sich bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,05$) ein signifikant niedrigerer Wert, bei den Männern ist dieser Unterschied nicht signifikant, obwohl der Mittelwert ebenfalls deutlich niedriger liegt. Zwischen heterozygoten Frauen und Männern läßt sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied finden.

Nach ACTH-Stimulation läßt sich die Konzentration von Aldosteron bei beiden Geschlechtern signifikant steigern. Die mittlere Konzentration ist aber bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,0001$) und bei den heterozygoten Männern ($p < 0,02$) signifikant niedriger als bei den Normalpersonen.

So ergibt sich, daß der mittlere Anstieg bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,001$) hochsignifikant niedriger ist als bei den Kontrollpersonen, bei den heterozygoten Männern beträgt dieser Wert fast die Hälfte des Kontrollwertes, statistisch errechnet sich jedoch keine Signifikanz. Zwischen heterozygoten Frauen und Männern gibt es statistisch keinen Unterschied, obwohl der mittlere Anstieg bei den Männern etwa doppelt so hoch ist wie bei den Frauen.

female	P/DGC		B/P		P/Aldo	
	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls
<u>0 min</u>						
mean value	10,53	0,70	4,56	70,00	5,92	0,61
SD	17,44	0,47	5,07	48,58	5,09	0,32
significance	p<0,05		p<0,01		p<0,01	
<u>60 min</u>						
mean value	3,09	0,23	27,71	693,59	5,98	0,46
SD	2,66	0,30	21,00	650,41	3,61	0,72
significance	p<0,001		p<0,001		p<0,01	
<u>Increase</u>						
mean value	2,87	0,52	39,43	233,08	7,06	0,77
SD	1,67	0,61	29,71	238,60	5,67	1,03
significance	p<0,05		p<0,05		NS	

Iab 3a: Quotienten gebildet aus den Plasmakonzentrationen in ng/ml von Progesteron (P)/11-Desoxycorticosteron (DGC), Corticosteron (8)/Progesteron (P), Progesteron (P)/Aldosteron (Aldo) (= Steroide des 17-Desoxybiosyntheswegs) bei Frauen (10 Kontrollpersonen und 14 AGS-Heterozygote) vor und 60 min nach ACTH-Stimulation nach Dexamethasonsuppression

male	P/DOC		B/P		P/Aldo	
	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls
<u>0 min</u>						
mean value	4,14	1,56	10,18	65,02	3,61	5,75
SD	2,99	0,80	7,95	82,84	3,12	8,68
significance	NS		p<0,05		NS	
<u>60 min</u>						
mean value	3,39	0,79	28,42	129,34	7,41	0,84
SD	4,29	0,85	13,59	98,47	5,47	0,77
significance	NS		p<0,005		p<0,05	
<u>Increase</u>						
mean value	3,86	0,72	40,29	166,30	9,70	1,05
SD	4,70	0,82	37,72	145,91	8,87	0,74
significance	NS		p<0,01		NS	

Tab 3b: Quotienten gebildet aus den Plasmakonzentrationen in ng/ml von Progesteron (P)/11-Desoxyprogesteron (DOC), Corticosteron (B)/Progesteron (P), Progesteron (P)/Aldosteron (Aldo) (= Steroide des 17-Desoxybiosynthesewegs) bei Männern (10 Kontrollpersonen und 12 AGS-Heterozygote) vor und 60 min nach ACTH-Stimulation nach Dexamethasonsuppression

female	17-OH-P/S		F/17-OH-P		E/17-OH-P	
	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls
<u>0 min</u>						
mean value	1,87	3,20	78,88	137,14	10,80	25,67
SD	2,37	3,95	161,38	72,53	10,02	8,40
significance	NS		NS		p<0,001	
<u>60 min</u>						
mean value	2,29	1,46	80,35	302,13	6,03	22,37
SD	2,28	0,60	43,29	125,88	3,52	11,03
significance	NS		p<0,0002		p<0,0001	
<u>Increase</u>						
mean value	4,97	2,35	86,79	361,31	5,97	23,38
SD	7,59	3,17	48,39	167,39	3,95	16,60
significance	NS		p<0,0002		p<0,001	

Tab 4a: Quotienten gebildet aus den Plasmakonzentrationen in ng/ml von 17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P)/11-Desoxycortisol (S), Cortisol (F)/17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P), Cortisol (E)/17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P) (= Steroide des 17-Hydroxybiosyntheswegs) bei Frauen (10 Kontrollpersonen und 14 AGS-Heterozygote) vor und 60 min nach ACTH-Stimulation nach Dexamethasonsuppression

male	17-OH-P/S		F/17-OH-P		E/17-OH-P	
	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls	heterozygotes	controls
<u>8 min</u>						
mean value	2,57	6,66	16,67	28,63	3,52	5,12
SD	2,84	5,68	9,91	18,16	1,88	2,29
significance	p<0,05		NS		NS	
<u>60 min</u>						
mean value	3,68	2,02	69,74	188,09	4,62	12,40
SD	4,96	1,42	29,41	42,78	3,16	2,52
significance	NS		p<0,0001		p<0,0001	
<u>Increase</u>						
mean value	4,94	3,59	98,19	1967,04	6,41	86,37
SD	6,99	9,06	51,84	2508,30	7,48	83,37
significance	NS		p<0,0001		p<0,0005	

Tab 4b: Quotienten gebildet aus den Plasmakonzentrationen in ng/ml von 17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P)/11-Desoxycortisol (S), Cortisol (F)/17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P), Cortisol (E)/17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P) ($\pm$ Steroide des 17-Hydroxybiosyntheswegs) bei Männern (10 Kontrollpersonen und 12 AGS-Heterozygote) vor und 60 min nach ACTH-Stimulation nach Dexamethasonsuppression

3. Quotienten

Der Quotient aus Substrat und Produkt kann als Maß für die Enzymaktivität angesehen werden. Um eine Aussage über die Aktivitätsrate der bei der Steroidbiosynthese notwendigen Enzyme zu erhalten, haben wir im 17-Desoxy-Steroidsyntheseweg die Quotienten P/DOC , B/P und $P/Alco$, im 17-Hydroxy-Steroidsyntheseweg die Quotienten $17-24-P/S$, $P/17-24-P$ und $1/17-24-P$ gebildet und zwischen heterozygoten und Normalpersonen verglichen. Es wurde damit versucht, eine bessere Trennung der beiden Gruppen zu erreichen. Die Ergebnisse sind für Steroide des 17-Desoxy-Steroidsynthesewegs in Tabellen 3a (Frauen) und 3b (Männer), für Steroide des 17-Hydroxy-Steroidsynthesewegs in Tabellen 4a (Frauen) und 4b (Männer) aufgeführt.

a) P/DOC

Vergleicht man die Quotienten aus den mittleren basalen Konzentrationen nach Dexa, so sind diese bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,05$), nicht aber bei den heterozygoten Männern signifikant größer als bei den Kontrollpersonen.

Nach ACTH-Stimulation ergibt sich für die heterozygoten Frauen ein signifikant größerer Wert ($p < 0,001$), bei den heterozygoten Männern errechnet sich statistisch kein Unterschied im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Der Quotient gebildet aus den mittleren Anstiegen ist bei den heterozygoten Frauen signifikant größer ($p < 0,05$), nicht aber bei den heterozygoten Männern.

b) B/P

Der Quotient gebildet aus den mittleren basalen Konzentrationen nach Dexa ist bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,01$) und Männern ($p < 0,05$) signifikant kleiner als bei den Kontrollpersonen.

Nach ACTH-Stimulation findet sich für die heterozygoten

Frauen ($p < 0,001$) und Männer ($p < 0,005$) wiederum ein signifikant kleinerer Wert als beim Kontrollkollektiv.

Ebenso ergibt sich beim Quotienten gebildet aus den mittleren Anstiegen für die heterozygoten Frauen ($p < 0,05$) und Männer ($p < 0,01$) ein signifikanter Unterschied.

c) P/Aldo

Vergleicht man die Quotienten aus den mittleren basalen Konzentrationen nach Dexa zwischen Heterozygoten und Normalpersonen, so ergibt sich bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,01$), nicht jedoch bei den Männern ein signifikant größerer Wert.

Nach ACTH-Stimulation ist der Quotient für die heterozygoten Frauen ($p < 0,01$) und Männer ($p < 0,05$) signifikant größer.

Der Quotient gebildet aus den jeweiligen mittleren Anstiegen ist, obwohl um ein Vielfaches höher bei den Heterozygoten, statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den Normalpersonen.

d) 17-OH-P/S

Der Quotient der mittleren basalen Konzentrationen nach Dexa ist bei den heterozygoten Männern ($p < 0,05$), nicht aber bei den Frauen signifikant kleiner als beim Kontrollkollektiv.

Nach ACTH-Stimulation findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen Heterozygoten und Normalpersonen.

Ebenso ergibt sich beim Quotienten gebildet aus den mittleren Anstiegen kein signifikanter Unterschied.

e) F/17-OH-P

Vergleicht man die Quotienten der mittleren basalen Konzentrationen nach Dexa, so findet sich zwischen Heterozygoten und Kontrollpersonen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Nach ACTH-Stimulation findet sich jedoch bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,0002$) und Männern ($p < 0,0001$) ein statistisch hochsignifikant niedrigerer Quotient als beim Kontrollkollektiv.

Auch der Quotient gebildet aus den mittleren Anstiegen ist bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,0002$) und Männern ($p < 0,0001$) deutlich niedriger als bei den Normalpersonen.

f) E/17-OH-P

Der Quotient der mittleren basalen Konzentrationen nach Dexamethason ist bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,001$), nicht aber bei den Männern signifikant kleiner als beim Kontrollkollektiv.

Vergleicht man die Quotienten nach ACTH-Stimulation bei Heterozygoten und Normalpersonen, so findet sich bei den heterozygoten Frauen ($p < 0,0001$) und Männern ($p < 0,0001$) ein signifikant kleinerer Wert.

Der Quotient gebildet aus den mittleren Anstiegen ist bei heterozygoten Frauen ($p < 0,001$) und Männern ($p < 0,0005$) ebenfalls hochsignifikant kleiner als bei den Normalpersonen.

IV. DISKUSSION

Heterozygote Träger des 21-Hydroxylasedefekts sind rein klinisch von gesunden Individuen nicht zu unterscheiden. Dennoch fanden KNORR et al. (27) bei einer erstaunlich großen Zahl der Mütter von Kindern mit AGS einen Hirsutismus und eine Amenorrhoe. Da die Heterozygotenhäufigkeit so groß ist, ist es wichtig, heterozygote Genträger erkennen zu können, denn das Risiko, homozygot zu erkranken, beträgt für ein Kind heterozygoter Eltern 25%.

Wir haben die wichtigsten Gluco- und Mineralocorticoide sowie Progestine gleichzeitig gemessen und versucht, neben einer eventuellen Steigerung der Aussagekraft des Heterozygotentests neue biochemische Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge der Steroidbiosynthese bei für den 21-Hydroxylasedefekt heterozygoten Personen zu gewinnen.

Das am besten untersuchte Hormon ist 17-Hydroxy-Progesteron (17-OH-P). KNORR und BUTENANDT (28) fanden 1969 unter normalen Bedingungen keinen signifikanten Unterschied der basalen 17-OH-P-Spiegel im Plasma zwischen heterozygoten, klinisch symptomlosen Genträgern und normalen Kontrollpersonen. Diese Ergebnisse wurden von QAZI et al. (49) 1971 bestätigt, welche die Konzentration von Pregnantriol und anderen 11-oxygenierten 17-Ketosteroiden im Urin bei Heterozygoten und Kontrollpersonen bestimmten und unter Normalbedingungen keinen wesentlichen Unterschied fanden. Dies läßt sich dadurch erklären, daß bei den heterozygoten Genträgern unter Normalbedingungen die Aktivität der 21-Hydroxylase noch ausreicht, um einen Anstieg der vor diesem Enzym liegenden Hormone zu verhindern.

Erst unter Belastungsbedingungen wurde eine latente Aktivitätseinschränkung der 21-Hydroxylase deutlich. Bei verschiedenen Untersuchungen nach Stimulation der NNR durch exogen zugeführtes, synthetisches ACTH stellte man eine signifikante Erhöhung des 17-OH-P-Spiegels bei Heterozygoten fest, wobei zwischen 60 und 95% der Heterozygoten korrekt identifiziert

werden konnten (26;33;19;30;39;37;38;6;45;46;61;34;11;21). Die besten Ergebnisse wurden dann erzielt, wenn eine zeitliche Standardisierung des Tests erfolgte und am Abend vor dem ACTH-Test Dexamethason gegeben wurde. Dies diente dazu, die ACTH-Sekretion der Hypophyse zu unterdrücken und die basalen Hormonkonzentrationen auf einen vergleichbaren Ausgangswert zu supprimieren (61;34;11;21).

17-OH-P wird sowohl von den Gonaden als auch von der NNR produziert. Die Hormonspiegel unterliegen tageszeitlichen (17) und zyklusabhängigen (1) Schwankungen, während die Sekretion testikulären Ursprungs vermutlich ziemlich konstant erfolgt (20). Diese Einflüsse kann man durch eine zeitliche Standardisierung des ACTH-Tests begrenzen. Bei Männern sind die basalen 17-OH-P-Werte höher als bei Frauen in der Follikelphase, da sie fast ausschließlich testikulären Ursprungs sind (60;57;12;65;61) und sich deswegen durch Dexamethason schlechter supprimieren, durch ACTH schlechter stimulieren lassen.

In Übereinstimmung zu diesen Untersuchungen fanden auch wir bei Männern eine basal signifikant höhere Konzentration von 17-OH-P als bei Frauen.

Bei den heterozygoten Männern lagen die basalen Werte signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen. WEIL et al. (61) konnten nach Dexamethason-Suppression einen ähnlichen Trend aufzeigen, allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu berechnen, während andere Untersucher (45;37;38;6) annähernd gleiche basale Konzentrationen bei heterozygoten und normalen Männern bestimmten, wobei die NNR nicht mit Dexamethason supprimiert worden war. Eine Erklärung für die bei den heterozygoten Männern im Vergleich zu den Männern des Kontrollkollektivs erniedrigten basalen Hormonspiegel wäre die Annahme, daß durch den Defekt der 21-Hydroxylase in der NNR die Produktion von 17-OH-P erhöht und dadurch kompensatorisch die der Testes erniedrigt ist. Supprimiert man nun die NNR mit Dexamethason, so läßt sich der 17-OH-P-Spiegel bei Heterozygoten wesentlich mehr senken, da 17-OH-P hier vorwiegend adrenalen Ursprungs ist. Daher ist auch die Stimulierbarkeit durch

ACTH im Vergleich zu Normalpersonen größer, so daß der mittlere Anstieg ebenfalls signifikant erhöht ist. Dies wird durch andere Untersuchungsergebnisse bestätigt (61;11;45;37;38;6).

Bei Frauen zeigte sich erst nach ACTH-Stimulation ein signifikanter Unterschied, was durch den sich erst unter Belastungsbedingungen manifestierenden Enzymdefekt erklärbar ist und mit anderen Untersuchungen übereinstimmt (61;38;37;11;45). Dagegen fanden BERCOVICI et al. (6) schon basal signifikant niedrigere Werte bei den normalen Frauen im Vergleich zu den heterozygoten. Allerdings hatten in ihrem Normalkollektiv die meisten Frauen orale Contraceptiva eingenommen, wodurch der niedrige 17-OH-P-Spiegel erklärbar wird.

11-Desoxycortisol (S) wird durch die 21-Hydroxylase aus 17-OH-P gebildet. SCHÜNESHÜFER et al. (51) konnten zum erstenmal bei normalen Frauen signifikant niedrigere Werte als bei Männern feststellen. Wir fanden bei heterozygoten Frauen niedrigere Werte als bei heterozygoten Männern, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Die Mechanismen, durch welche Geschlecht oder Menstruationszyklus periphere Corticosteroide beeinflussen, sind noch nicht geklärt, aber es wurden verschiedene Möglichkeiten diskutiert (24).

Bei unseren Untersuchungen fanden sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Heterozygoten und Normalpersonen, obwohl S das Produkt des bei Heterozygoten latent defekten Enzyms 21-Hydroxylase darstellt, so daß erniedrigte Konzentrationen zu erwarten wären. Dagegen waren die Werte sowohl basal, als auch nach ACTH-Stimulation bei Heterozygoten sogar erhöht, allerdings errechnete sich keine Signifikanz. Dies läßt auf eine Suppression der 11- β -Hydroxylase schließen, wodurch es zu einem Anstau von S und damit zu unerwarteten Normalwerten oder sogar zu einer Erhöhung der Konzentration kommen kann. Da auch die Konzentrationen der nachfolgenden Hormone F und E deutlich erniedrigt waren, ist eine Aktivitätsminderung der 11- β -Hydroxylase anzunehmen. TAN et al. (58) stellten die Hypothese auf, daß Dexa

dieses Enzym teilweise hemmt. Dies könnte erklären, warum die Konzentrationen von S trotz eines latenten 21-Hydroxylasedefekts noch im Normalbereich, ja sogar etwas erhöht waren. Eine weitere Möglichkeit der Erklärung bietet die Annahme einer Kreuzreaktion des im Radioimmunassay verwendeten Antikörpers gegen 11-Desoxycortisol mit 21-Desoxycortisol (ca. 10%). 21-Desoxycortisol entsteht im Stoffwechselweg durch Hydroxylierung des 17-OH-P am C-11-Atom. Bei AGS-Patienten ist 21-Desoxycortisol um das 100-fache des Normalwertes erhöht, so daß man annehmen kann, daß Heterozygote ebenfalls eine Erhöhung des 21-Desoxycortisols aufweisen.

Eventuell hemmen auch erhöhte Androgenspiegel die 11- β -Hydroxylase (43;52;41;40;31). Vielleicht sind bei heterozygoten wie bei homozygoten Genträgern für das AGS die Androgene erhöht, so daß auch diesem Effekt eine gewisse Bedeutung zukommen würde. WEIL et al. (61) konnten allerdings beim Vergleich der Testosteronspiegel zwischen Heterozygoten und Normalpersonen bei den Frauen keine Unterschiede und bei den Männern sogar einen Abfall nach ACTH-Gabe feststellen, was überraschend war und nicht erklärt werden konnte. Weitere Messungen der Androgenspiegel sind notwendig, um zu klären, ob der Androgenspiegel bei Heterozygoten von Einfluß auf die Enzymaktivitäten sein könnte. Es besteht die Möglichkeit, daß auch andere, bei Heterozygoten erhöhte Steroide einen supprimierenden Effekt auf die 11- β -Hydroxylase haben. Dies müßte durch weitere Untersuchungen bewiesen werden.

Die einzigen Vergleichswerte bei Heterozygoten bieten die Untersuchungen von LORENZEN et al. (37), welche die NNR nicht mit Dexamethason suppressierten und 360 min nach der ACTH-Stimulation die Konzentration von S bestimmten. Auch sie fanden keine signifikanten Unterschiede.

Da S bisher kaum bei Heterozygoten bestimmt wurde und vergleichbare Untersuchungen nach vorausgegangener Dexamethason-Suppression fehlen, wäre es wünschenswert, unsere Vermutungen durch zusätzliche Messungen zu erhärten.

Cortisol (F) ist das wichtigste und stärkste Glucocorticoid des Menschen. Seine Produktion findet nur in der NNR, hauptsächlich in der zona fasciculata statt. Cortisol ist zu 90% an Transcortin gebunden, so daß Änderungen von Transcortin sich entsprechend in Änderungen des Cortisolspiegels äußern. Aufgrund eines episodischen Sekretionsmodus unterliegt die Cortisolkonzentration schnellen und deutlichen Schwankungen während des Tages. Daher kann eine einzelne Blutprobe nur eine eingeschränkte Aussage über die allgemeine Hormonsituation geben. Die Steuerung dieses Hormons erfolgt durch ACTH. Cortisol und Cortison können in der Leber unter der Wirkung einer 11- β -Dehydrogenase reversibel ineinander übergehen. ZUMOFF et al. (66) fanden zum erstenmal einen Geschlechtsunterschied, indem sie bei Männern um 34% höhere Konzentrationen als bei Frauen bestimmten. Sie erhielten ein genaueres Tagesprofil, indem sie aus einem Venenkatheter alle 20 min über 24 Stunden Blut abnahmen. Auch SCHÖNESHÜFER et al. (51) fanden bei Männern einen signifikant höheren F-Spiegel. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten wir keine Geschlechtsunterschiede messen. Offensichtlich werden diese unterschiedlichen Hormonspiegel durch eine Dexamethason-Verabreichung ausgeglichen und eventuell höhere Konzentrationen bei Männern stärker als bei Frauen supprimiert. Andere Messungen nach Dexamethason wurden von HANDELSMAN et al. (21) und CHILD et al. (11) ausgeführt, welche ebenfalls keine Geschlechtsunterschiede fanden.

Wir konnten zu jedem gemessenen Zeitpunkt bei den Heterozygoten signifikant niedrigere Hormonkonzentrationen als bei den Kontrollpersonen finden. Eine Erklärung hierfür bietet wiederum die Annahme einer Hemmung der 11- β -Hydroxylierung durch eventuell erhöhte Androgene (43;52;41;40;31). Eine zusätzliche Suppression des Enzyms durch Dexamethason (58) addiert sich vielleicht zu diesem Effekt, so daß es insgesamt zu einer verminderten Produktion von F kommt. Möglicherweise wird die 11- β -Hydroxylase, wie bereits erwähnt, auch noch durch andere Steroide, z.B. durch 17-OH-P oder Progesteron,

welche beim AGS erhöht sind, gehemmt. Diese Vermutung muß durch weitere Experimente bestätigt werden.

Verschiedene Untersuchungen zeigten, daß beim AGS-Patienten die Cortisol-Produktion beeinträchtigt ist, was besonders nach ACTH-Stimulation deutlich wird (10;25;9;13;8;16;5;44). Bei Heterozygoten jedoch konnten bisher keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die meisten Untersuchungen wurden allerdings ohne vorherige Dexa-Suppression durchgeführt (19;33;30;37;38;45;46). Hierbei lagen die Konzentrationen von F im Normalbereich, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, daß der durch Dexa verursachte hemmende Effekt auf die 11- β -Hydroxylase nicht vorhanden ist. Nur BERCOVICI et al. (6) fanden bei heterozygoten Frauen nach ACTH-Stimulation niedrigere Werte als bei den Kontrollpersonen, wobei allerdings der erhöhte Cortisol-Spiegel normaler Frauen darauf zurückzuführen war, daß diese Contraceptiva eingenommen hatten. Aber auch Untersuchungen mit Dexa konnten keine Differenzen zwischen Heterozygoten und Normalpersonen messen, was z.T. auf methodische Unterschiede, z.T. auf andere Faktoren zurückzuführen ist. So werden die F-Spiegel z.B. durch die klinische Situation, durch Reaktion auf die Venenpunktion, durch psychische Faktoren, z.B. durch Persönlichkeitsvariablen, Reaktionsbereitschaft, Aufmerksamkeit u.a. beeinflusst (66). Vielleicht sind die Unterschiede zu CHILD et al. (11) darauf zurückzuführen, daß diese Autoren ACTH intramuskulär verabreichten. Die Resorption von ACTH könnte bei einer solchen Applikationsform zu langsam oder zu gering sein, um deutliche Unterschiede im Cortisolspiegel aufzudecken. Es wäre möglich, daß die Aktivitätsminderung der 21-Hydroxylase bei Heterozygoten nur unter akuter i.v. ACTH-Stimulation manifest wird, während bei einer langsameren Resorption das Enzym genügend schnell metabolisiert.

HANDELSMAN et al. (21) führten den Radioimmunassay ohne vorherige Extraktion oder Chromatographie durch, woraus Ungenauigkeiten in der Bestimmung von F durch kreuzreagierende Steroide resultieren.

LEJEUNE-LENAIN et al. (34) gaben zusätzlich zu 2 mg Dexamethason 5 mg Diazepam. Vielleicht hat die zusätzliche Gabe von Diazepam einen bisher nicht bekannten Effekt, der mittelbar die Steroidkonzentrationen dergestalt beeinflusst, daß keine Unterschiede mehr zwischen Heterozygoten und Normalpersonen aufzudecken sind. Zu erwägen ist auch die Möglichkeit, daß Diazepam mit der Bestimmungsmethode interferiert.

WEIL et al. (61) führten die Messungen ohne vorherige chromatographische Trennung der Steroide durch. Da der im Radioimmunoassay verwendete Antikörper sowohl gegen Cortisol als auch gegen Cortison gerichtet ist, wurde bei ihnen bei der Bestimmung von Cortisol Cortison mitgemessen, wodurch sich die Ursache ihrer unterschiedlichen Ergebnisse erklärt.

Um genauere Klarheit darüber zu gewinnen, welche Faktoren für diese differierenden Ergebnisse verantwortlich sind, bedarf es weiterer Messungen von F bei Heterozygoten mit Dexamethason-Suppression und ACTH-Stimulation unter verschiedenen Bedingungen.

Cortison (E) und Cortisol (F) können durch das Enzym 11- β -Dehydrogenase in der Leber reversibel ineinander umgewandelt werden. Daher zeigten sich bei unseren Untersuchungen ähnliche Verhältnisse für E wie für F. Wir konnten keine Geschlechtsunterschiede feststellen. Bereits basal fanden sich hochsignifikant niedrigere Werte für die Heterozygoten im Vergleich zu gesunden Personen. Die hochsignifikanten Ergebnisse von E sind aus dem Mangel an Substrat (F) erklärbar.

Nach ACTH-Stimulation kommt es zu einem geringeren Anstieg bei Heterozygoten als bei Normalpersonen, so daß auch nach sechzig Minuten ein signifikanter Unterschied festzustellen ist und eine verminderte Stimulierbarkeit der Cortisonproduktion deutlich wird.

Wir haben als erste dieses Hormon bei Heterozygoten untersucht, so daß es keine Vergleichswerte gibt. Wegen der reversiblen Umwandlung zwischen F und E bestanden bei beiden Hormonen ähnliche Verhältnisse. Wir konnten zum erstenmal nach-

weisen, daß auch die Bestimmung von E bei Heterozygoten nach Dexamethason-Suppression und anschließender ACTH-Stimulation eine deutliche Differenzierung zwischen Heterozygoten und Normalpersonen zuläßt.

Progesteron (P) wird einerseits durch die 21-Hydroxylase zu DOC, andererseits durch die 17- α -Hydroxylase zu 17-OH-P umgewandelt. Nach VERMEULEN und VERDONCK (60) erfolgt die Sekretion in episodischen Phasen und unterliegt deutlichen Tagesschwankungen. Die Produktion von P findet bei Männern fast ausschließlich in der NNR statt, während bei Frauen eine zusätzliche Produktion im Ovar, hauptsächlich im corpus luteum besteht, welche für die stark zyklusabhängigen Schwankungen verantwortlich ist. Die Werte fallen in den ersten Tagen der Follikelphase bis zur mittleren Follikelphase etwas ab, bevor sie zum Zeitpunkt des LH-Gipfels, dem Beginn der Lutealphase, ansteigen und schließlich Maximalwerte erreichen (1). Dies haben wir bei unseren Messungen durch eine zeitliche Standardisierung der Blutabnahme bei Frauen auf den 4.-10. Tag ihres Menstruationszyklus berücksichtigt. Zu diesem Zeitpunkt ist die Produktion der Ovarien am niedrigsten, so daß die gemessenen Konzentrationen eher der adrenalen Produktion entsprechen. Aus diesem Grund lag bei unseren Untersuchungen der basale Wert der heterozygoten Frauen nicht signifikant höher als bei den heterozygoten Männern. Auch bei den gesunden Frauen fand sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den gesunden Männern. Frühere Untersuchungen von STROTT et al. (57) bestimmten bei normalen Frauen höhere Progesteronwerte als bei normalen Männern, allerdings beschränkten sie den Zeitpunkt der Blutabnahme bei Frauen nicht auf die mittlere Follikelphase. Weder SCHÖNESHÜFER et al. (51) noch CHILD et al. (12) konnten signifikante Geschlechtsunterschiede finden. CHILD et al. suppressierten bei Normalpersonen die NNR mit Dexamethason und stimulierten anschließend mit ACTH. Dabei fanden sie bei Frauen einen geringeren Anstieg als bei Männern und vermuteten, daß durch

einen höheren Östrogenspiegel die 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase gehemmt wird, wie in vitro nachgewiesen werden konnte (84). In vivo Untersuchungen dagegen konnten diesen Effekt noch nicht bestätigen (2). Außerdem vermuteten sie eine das Enzym aktivierende Wirkung von Androgenen. Auch wir konnten bei Normalpersonen einen ähnlichen Trend nachweisen, während bei Heterozygoten die bei beiden Geschlechtern ohnehin erhöhten Hormonspiegel einen Unterschied kaum erkennen ließen.

Bereits bei den basalen Werten fanden wir bei den heterozygoten Frauen und Männern im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen höhere Konzentrationen von P, obwohl sich keine Signifikanz errechnete. Nach ACTH-Stimulation trat dieser Unterschied noch deutlicher hervor und wurde nun signifikant. Dies läßt einen latenten Defekt der 21-Hydroxylase vermuten, der zu einem Anstau von P führt.

Untersuchungen von LORENZEN et al. (37), welche keine Dexamethason-Suppression ausführten und sechs Stunden nach der Stimulation mittels einer Infusion von ACTH den P-Spiegel bestimmten, zeigten die gleichen Ergebnisse. Auch GUTAI et al. (19) fanden ohne Dexamethason zu jedem gemessenen Zeitpunkt bei Heterozygoten höhere P-Werte, eine Signifikanz errechneten sie erst 60 min nach ACTH-Stimulation. Bei diesen beiden Autoren bestand jedoch eine ausgeprägte Überlappung der beiden Gruppen, so daß nur eine begrenzte Differenzierung zwischen Heterozygoten und Normalpersonen möglich war.

Andere Messungen erfolgten nach Dexamethason-Suppression. CHILD et al. (11) fanden basal keine Unterschiede zwischen Heterozygoten und Normalpersonen, und nach ACTH-Stimulation wiesen nur drei von acht heterozygoten Personen einen deutlichen Anstieg auf. Wie bereits bei der Besprechung von Cortisol beschrieben, unterschied sich die Methode von unserer in einigen Punkten. LEJEUNE-LENAIN et al. (34) dagegen konnten unsere Ergebnisse bestätigen, indem sie 30, 45 und 60 min nach ACTH-Gabe signifikante Unterschiede fanden.

Diese Untersuchungen bestätigen die Vermutung, daß bei den heterozygoten Genträgern für das AGS mit 21-Hydroxylasedefekt

eine latente Aktivitätsminderung dieses Enzyms vorliegt, welche zu einem sich unter Belastungsbedingungen manifestierenden Enzymblock, und damit zum Anstau von P führt.

Desoxycorticosteron (DOC) ist der Vorläufer von Corticosteron und Aldosteron und nach Aldosteron das zweitwichtigste Mineralocorticoid des Menschen, jedoch 30 bis 40mal schwächer wirksam. Seine Produktion findet vorwiegend in der zona fasciculata statt (58;7) und unterliegt hauptsächlich der Steuerung durch ACTH, wird aber auch durch andere Faktoren, so z.B. durch das Renin-Angiotensin-System beeinflusst (50). Die Konzentration von DOC weist eine ähnliche Tagesrhythmik wie Cortisol auf (58;7). SCHÖNESHÜFER et al. (51) konnten bei gesunden Frauen niedrigere Werte als bei gesunden Männern finden, während wir nach Dexamethason bei Heterozygoten keine Geschlechtsunterschiede bestimmten. Vermutlich führt die Gabe von Dexamethason dazu, daß die Konzentrationen bei Männern und Frauen auf einen vergleichbaren Ausgangswert supprimiert werden.

Bei unseren Untersuchungen fanden sich in keinem Fall signifikante Unterschiede zwischen Heterozygoten und Normalpersonen, obwohl DOC das Produkt des bei Heterozygoten vermutlich latent defekten Enzyms 21-Hydroxylase darstellt. Um dies zu erklären gibt es verschiedene Möglichkeiten: Neuere Untersuchungen von WINKEL et al. (62;63) und ANTONIPILLAI et al. (3) zeigen, daß DOC teilweise durch extraadrenale Umwandlung von zirkulierendem Progesteron entsteht. Die exzessive Sekretion von Progesteron beim AGS führt z.B. dazu, daß ca. ein Drittel der DOC-Produktion durch periphere Umwandlung entsteht. Trotz des 21-Hydroxylasedefekts in der NNR scheint die periphere 21-Hydroxylase intakt zu sein. Dieser Mechanismus ist möglicherweise als Gegenregulation zu verstehen, da DOC, ein Mineralocorticoid, den natriuretischen Effekt hoher Progesteron- oder 17-OH-P-Konzentrationen (29;32; 5;22;53) bis zu einem gewissen Grad zu reduzieren vermag. Diese periphere Umwandlung ist weder durch Geschlecht noch durch die Menge an Substrat oder ACTH beeinflussbar (3).

Eine weitere Möglichkeit der Erklärung beruht auf der Wirkung von Dexamethason, welches teilweise die 11- β -Hydroxylase hemmt und so zu einem Anstieg von DOC führt, so daß im Endeffekt trotz eines latenten 21-Hydroxylasedefekts normale Werte resultieren (58).

Eine dritte Erklärung besteht darin, daß eventuell erhöhte Androgene, wie bereits beschrieben, die 11- β -Hydroxylase hemmen (43;52;40;41;31). Vielleicht wirken auch andere beim 21-Hydroxylasedefekt erhöhte Steroide hemmend auf die 11- β -Hydroxylase, was noch bewiesen werden muß. Durch Hemmung dieses Enzyms wird die Produktion von Corticosteron und Aldosteron noch weiter vermindert, während die Konzentration von DOC im Normbereich liegt.

Andere Untersuchungen dieses Steroids im Vergleich zwischen Heterozygoten und Normalprobanden ergaben basal keinen Unterschied, nach Stimulation aber signifikant niedrigere Werte bei den Heterozygoten (37;45); allerdings bestand eine ausgeprägte Überlappung der beiden Gruppen in diesem Bereich, wodurch die Aussagekraft der Messungen eingeschränkt wurde. Der Unterschied zu unseren Messungen dürfte darauf beruhen, daß beide Autoren die NNR nicht vorher mit Dexamethason supprimiert hatten. Untersuchungen dieses Hormons bei Heterozygoten nach vorheriger Dexamethason-Suppression haben bisher noch nicht stattgefunden, so daß keine entsprechenden Vergleichswerte existieren.

Corticosteron (B), der Vorläufer von Aldosteron, wird vermutlich ausschließlich in der NNR (51), vorwiegend in der zona fasciculata, durch die 11- β -Hydroxylase aus DOC gebildet (7). Seine Konzentration unterliegt ebenfalls Tagesschwankungen und wird hauptsächlich durch ACTH gesteuert. SCHÖNESHÜFER et al. (51) fanden für dieses Hormon deutliche Geschlechtsunterschiede: Die Werte lagen bei Frauen in der Follikelphase signifikant niedriger als bei Männern. Im Unterschied dazu konnten

wir bei den Heterozygoten keine Geschlechtsunterschiede finden, was mit Untersuchungen von PARDINI et al. (45) übereinstimmt. Andere Autoren (34;11) haben die Ergebnisse leider nicht nach Geschlecht getrennt aufgeführt, so daß hier eine Vergleichsmöglichkeit fehlt. In unserem Normalkollektiv fanden wir in Übereinstimmung mit NABORS et al. (42) bei Frauen höhere Werte als bei Männern. Allerdings untersuchten NABORS et al. die Frauen ohne Berücksichtigung der Phase des Menstruationszyklus, wodurch der Unterschied zu den Bestimmungen von SCHÖNESHÜFER et al. erklärbar wird. Unsere differierenden Ergebnisse beruhen vermutlich auf der Verabreichung von Dexamethason, durch welches sich die Konzentrationen auf vergleichbare Ausgangswerte supprimieren ließen.

Nur bei den Frauen errechnete sich für die basalen Werte ein signifikanter Unterschied. Die niedrigeren Konzentrationen bei den Heterozygoten können vielleicht folgendermaßen erklärt werden: Wie schon mehrfach erwähnt, vermögen Androgene die 11- β -Hydroxylase zu hemmen, eine Wirkung, die durch Dexamethason unterstützt wird. Da bei einem 21-Hydroxylasedefekt die Androgene erhöht sind und Frauen darauf vielleicht schlechter gegenregulieren können als Männer, deren Organismus an erhöhte Androgenspiegel adaptiert ist, könnte daraus eine relativ stärkere Suppression der basalen Werte durch eventuell pathologisch erhöhte Androgene bei heterozygoten Frauen resultieren. Unter ACTH-Stimulation scheint sich dieser Effekt auszugleichen.

LEJEUNE-LENAIN et al. (34), welche wie wir die NNR durch Dexamethason supprimierten, fanden bei Heterozygoten (Männer und Frauen nicht getrennt ausgewertet) basal etwas höhere Konzentrationen von B im Vergleich zu Normalpersonen, allerdings ohne eine Signifikanz zu errechnen, während LORENZEN et al. (37) ohne Dexamethason keine Unterschiede, PARDINI et al. (45) ebenfalls ohne Dexamethason bei Heterozygoten signifikant niedrigere Basalwerte fanden. Diese widersprüchlichen Ergebnisse machen deutlich, daß die Bestimmung dieses Hormones verschiedenen Einflüssen unterliegt, und daß es noch weiterer Messungen bedarf, um einheitlichere Ergebnisse zu erzielen.

Wir fanden nach ACTH-Stimulation bei den Heterozygoten etwas niedrigere Werte, allerdings ohne eine Signifikanz berechnen zu können. LORENZEN et al. (37) und PARDINI et al. (45) dagegen konnten nach ACTH-Gabe bei den Heterozygoten ohne Dexamethason signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu gesunden Personen feststellen. Der Unterschied zu unseren Ergebnissen beruht vermutlich darauf, daß wir unsere Messungen nach Dexamethason-Suppression durchführten, welches, wie bereits ausgeführt, die 11- β -Hydroxylase hemmt (58). Wahrscheinlich besteht außerdem eine Parallelität zwischen der 11- β -Hydroxylase und der 18-Hydroxylase in der zona fasciculata (36;56;23;59), auf deren Basis ULICK et al. (59) die Hypothese aufstellten, daß beide Enzymaktivitäten auf demselben Enzymprotein an gleicher Katalysatorstelle beruhen. Wird nun also die Aktivität der 11- β -Hydroxylase durch Dexamethason negativ beeinflusst, so könnte ebenfalls die Aktivität der 18-Hydroxylase gehemmt und der Abbau von Corticosteron eingeschränkt werden. Durch die ACTH-Stimulation kommt es dann zu einem relativen Anstieg von Corticosteron, so daß trotz eines genetisch bedingten latenten 21-Hydroxylasedefekts und einer durch Dexamethason induzierten 11- β -Hydroxylase-Inhibition die Konzentration von B noch im Normbereich liegt.

LEJEUNE-LENAIN et al. (34), welche wie wir mit Dexamethason suppressierten, fanden 30 bis 45 min nach ACTH-Stimulation signifikant niedrigere Werte bei Heterozygoten als bei Normalprobanden, während nach 60 min trotz niedrigerer Werte bei den Heterozygoten keine Signifikanz mehr zu berechnen war.

Auch wir konnten 60 min nach ACTH-Stimulation zwar niedrigere Werte bei den Heterozygoten finden, aber keine Signifikanz nachweisen.

Aldosteron (Aldo) ist das stärkste Mineralocorticoid des Menschen, während seine glucocorticoide Wirkung nur etwa ein Drittel der des Cortisols beträgt. Aldo wird ausschließlich in der zona glomerulosa produziert, seine Synthese aus Corticosteron ist jedoch noch nicht genau erforscht. Die Steuerung

der Aldo-Konzentration ist nur teilweise bekannt. Viele Faktoren, vorherrschend aber das Renin-Angiotensin-System beeinflussen die Hormonspiegel. Stimulierend wirken z.B. erhöhte Kalium- und erniedrigte Natriumspiegel, akuter ACTH-Anstieg (im Gegensatz zum chronisch erhöhten ACTH-Spiegel), aufrechte Haltung u.a., während erniedrigte Kalium- und erhöhte Natriumspiegel, horizontale Lage etc. die Aldo-Produktion hemmen. Die vielfältige Beeinflußbarkeit und die kurze Halbwertszeit von 15-35 min führen dazu, daß kein einheitlicher Tagesrhythmus festzustellen ist, sondern die Hormonspiegel schnellen Schwankungen unterliegen. Nach SCHÖNESHÖFER et al. (51) bestehen signifikante Geschlechtsunterschiede: Sie fanden bei Frauen niedrigere Konzentrationen als bei Männern. Auch wir konnten bei Heterozygoten nach Dexa einen ähnlichen Trend für die basalen Werte nachweisen, allerdings ohne eine Signifikanz zu berechnen. Dieser Trend blieb auch nach ACTH-Stimulation erhalten.

Bei der Bestimmung des Aldo-Spiegels beim AGS ist es von Bedeutung, ob ein AGS mit oder ohne SVS vorliegt. Wie verschiedene Autoren berichten, ist beim AGS ohne SVS der Aldo-Spiegel normal oder erhöht, da P, 17-OH-P und vielleicht andere einen Salzverlust verursachende Faktoren eine natriuretische Wirkung entfalten und durch Inhibition der Aldo-Wirkung am renalen Tubulus zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führen (47;29;5;32;22;53). Trotzdem aber ist die Aktivierbarkeit von Aldo durch ACTH eingeschränkt (47). Beim AGS mit SVS jedoch finden sich, wie bekannt, niedrige Aldo- und erhöhte Reninspiegel (31).

Betrachtet man in unserem Kollektiv die Eltern von Kindern mit AGS ohne SVS und mit SVS getrennt, so zeigen sich keine auffallenden Unterschiede in der Konzentration von Aldo. Allerdings war die Zahl der Eltern von Kindern mit AGS mit SVS zu gering, um hieraus eine allgemeingültige Schlußfolgerung ziehen zu können. Die meisten von uns untersuchten Personen waren Eltern von Kindern mit einem einfachen AGS.

Die Heterozygoten insgesamt haben aber niedrigere Werte

als die Kontrollpersonen, ein Unterschied, der bei Frauen bereits basal, bei Männern und Frauen nach ACTH-Stimulation signifikant war. Dieses Ergebnis läßt sich folgendermaßen erklären:

- 1) Unsere Messungen widersprechen der Theorie, daß nur beim AGS mit SVS ein zusätzlicher Defekt der 21-Hydroxylase in der zona glomerulosa besteht, da die Mehrzahl der untersuchten Personen Eltern von Kindern mit AGS ohne SVS waren und sich dennoch erniedrigte Aldo-Spiegel fanden.
- 2) Eine mögliche Parallelität der beiden Enzymaktivitäten der 11- β -Hydroxylase und der 18-Hydroxylase in der zona fasciculata wurde bereits erwähnt (36;56;23;2). SONINO et al. (56) konnten in vivo zeigen, daß Metopiron die Aldo-Produktion sowohl durch Inhibition der 11- β -Hydroxylase als auch durch Hemmung der 18-Hydroxylierung von Corticosteron, einem Vorgang, der vorwiegend in der zona glomerulosa stattfindet, verringert. Nun wird die 11- β -Hydroxylase und damit vermutlich auch die 18-Hydroxylase sowohl durch Dexamethason (58) als auch durch die wegen des 21-Hydroxylasedefekts eventuell vermehrten Androgene (41;40) gehemmt. Dem widersprechen allerdings Untersuchungen von NEW und SEAMAN (44), welche trotz stark erhöhter Androgene bei verschiedenen Formen des AGS normale Aldo-Werte fanden. Unter der Annahme, daß Androgene beide Enzyme hemmen, wären bei Männern stärker suppressierte Werte als bei Frauen zu erwarten, denn bei ihnen ist der physiologische Androgenspiegel wesentlich höher. Wie bereits bei der Besprechung von Corticosteron ausgeführt, könnte man vermuten, daß aus Gründen der Anpassung an erhöhte Androgenspiegel der männliche Organismus bei einem ungewöhnlich hohen Androgenspiegel, wie z.B. durch den 21-Hydroxylasedefekt verursacht, besser gegenregulieren kann, während dies bei der Frau zu einer stärkeren Unterdrückung der beiden Enzyme führen würde. Dadurch kann man auch erklären, warum bei heterozygoten Frauen die NNR etwas weniger stimulierbar ist und sich für den mittleren Anstieg ein signifikant niedrigerer Wert berechnet. Diese Überlegungen müssen durch weitere Messungen

verifiziert werden.

3) Wir fanden in Übereinstimmung mit anderen Autoren bei normalen Männern im Vergleich zu normalen Frauen signifikant höhere 17-OH-P- und leicht erhöhte P-Spiegel (s.S. 35/42). Da beide Hormone einen natriuretischen Effekt besitzen, liegen auch die mittleren Konzentrationen von Aldo aus Gründen der Gegenregulation bei Männern etwas höher (29).

Wir haben als Erste Messungen von Aldosteron bei Heterozygoten nach vorheriger Dexamethason-Suppression und nachfolgender ACTH-Stimulation durchgeführt. Andere Aldo-Bestimmungen bei Heterozygoten wurden von LORENZEN et al. (37) und PARDINI et al. (45) durchgeführt, die beide ohne vorherige Dexamethason-Gabe untersuchten. Im Unterschied zu uns fanden LORENZEN et al. weder basal noch 360 min nach der Stimulation mit einer ACTH-Infusion signifikante Unterschiede. Mehrere Gründe sind dafür anzuführen: 1) Durch die zusätzliche Gabe von Dexamethason werden die 11- β - und 18-Hydroxylase gehemmt, so daß wir bereits basal bei den Frauen signifikant niedrigere Werte bei den Heterozygoten im Vergleich zu Normalpersonen fanden. Dieser Effekt ist bei den Untersuchungen von LORENZEN et al. durch die fehlende Dexamethason-Gabe nicht vorhanden. 2) Wie bereits erwähnt, ist die Aldo-Sekretion nur durch eine akute, nicht aber durch eine chronische ACTH-Stimulation steigerbar. Eine Infusion über 360 min, wie sie LORENZEN et al. ausführten, entspricht vielleicht eher einer chronischen als einer akuten Applikationsform. 3) Die Halbwertszeit von Aldo beträgt nur 15-35 min, so daß sechs Stunden nach der Stimulation kaum noch erhöhte Werte zu erwarten sind.

Auch PARDINI et al. konnten keine basalen Unterschiede finden (s.o.). Nach einer Bolusinjektion von 25 μ g $^{1-24}$ ACTH bestimmten sie jedoch signifikant niedrigere Werte bei Heterozygoten, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt.

Quotienten

Der Quotient aus den Konzentrationen von Substrat und Produkt ist ein Maß für die Enzymaktivität. Die von uns gebildeten Quotienten erlauben eine Aussage über die Konversionsrate der bei der Steroidbiosynthese beteiligten Enzyme. Im Einzelnen errechneten wir die Quotienten P/DOC , B/P und $P/Aldo$ im 17-Desoxy-Biosyntheseweg, die Quotienten $17-OH-P/S$, $F/17-OH-P$ und $E/17-OH-P$ im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg und verglichen jeweils zwischen Heterozygoten und Normalpersonen.

Eine Aussage über die Aktivität der 21-Hydroxylase wird durch die Bildung der Quotienten P/DOC und $17-OH-P/S$ erreicht.

Der Quotient aus P und DOC erlaubt die Beurteilung der Konversionsrate der 21-Hydroxylase im 17-Desoxy-Biosyntheseweg. Bei Frauen zeigten sich sowohl basal ($p < 0,05$) wie auch nach ACTH ($p < 0,001$) signifikant größere P/DOC -Quotienten bei den Heterozygoten als bei den Normalprobanden. Bei Männern war der gleiche Trend nachweisbar, jedoch ließen sich zu keinem gemessenen Zeitpunkt Signifikanzen berechnen. Wie Tab. 2a, 2b/S.12/13 zeigen, resultiert der Geschlechtsunterschied aus dem bei heterozygoten Frauen deutlich erhöhten basalen P-Wert und aus dem nach Stimulation um knapp 60% verminderten Anstieg von P bei den gesunden Frauen. LORENZEN et al. (37) bestimmten ebenfalls diesen Quotienten und fanden sowohl bei Männern als auch bei Frauen schwach signifikante Unterschiede. Allerdings führten sie die Untersuchungen ohne die Gabe von Dexamethason aus, wodurch ein Vergleich mit unseren Ergebnissen entfällt.

Der Quotient aus 17-OH-P und S ergab nur bei den Männern basal einen signifikant kleineren Wert bei den Heterozygoten, was dadurch erklärt werden kann, daß bei gesunden Männern der 17-OH-P-Spiegel basal signifikant höher war als bei heterozygoten, weil er sich aufgrund seiner überwiegend testikulären Produktion durch Dexamethason kaum supprimieren ließ (s.S.36). Da sich weder bei Frauen noch bei Männern signifikante Unterschiede zeigten, ließ sich hierdurch ein Defekt der 21-Hy-

droxylase im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg nicht sichern. Der Quotient 17-OH-P/S wurde bei Heterozygoten bisher nicht bestimmt, es gibt daher für diesen Teil unserer Untersuchung keine Vergleichswerte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Eine Aktivitätsminderung der 21-Hydroxylase, gemessen an den Substrat-Produkt-Quotienten, zeigt sich nur bei heterozygoten Frauen im 17-Desoxy-Biosyntheseweg. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß es aufgrund der von uns gezeigten 11- β -Hydroxylasehemmung durch Dexa zu einem Anstau von DOC und S kommt, so daß der Quotient keine Aussage über die Enzymaktivität der 21-Hydroxylase alleine zuläßt, sondern im Zusammenhang mit der verminderten Umsatzrate der 11- β -Hydroxylase zu sehen ist. Es ist daher notwendig, beide Enzymaktivitäten zusammen mit den Quotienten B/P und F/17-OH-P zu betrachten, da nur so eine korrekte Aussage möglich ist.

Eine Aussage über die Aktivität der 11- β -Hydroxylase läßt sich aus den Quotienten B/P und F/17-OH-P ablesen.

Der Quotient aus B und P berücksichtigt die Enzymaktivitäten von 21-Hydroxylase und 11- β -Hydroxylase im 17-Desoxy-Biosyntheseweg. Bei heterozygoten Männern ($p < 0,05$) und Frauen ($p < 0,01$) zeigten sich sowohl basal als auch nach ACTH-Stimulation ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,001$) signifikant kleinere Quotienten. Dies läßt auf einen Defekt im Syntheseweg von B aus P schließen. Da die Aktivität der 21-Hydroxylase, gemessen anhand des P/DOC-Quotienten, nur bei heterozygoten Frauen eine signifikante Verminderung zeigte, wird eine zusätzliche Aktivitätseinschränkung der 11- β -Hydroxylase bei heterozygoten Männern und Frauen deutlich. LEJEUNE-LENAIN et al. (34) errechneten ebenfalls einen Quotienten von $\Delta P/\Delta B$ nach Dexa und konnten wie wir einen signifikanten Unterschied zwischen Heterozygoten und Kontrollprobanden bestimmen.

Der Quotient aus F und 17-OH-P gibt Aufschluß über die Enzymaktivitäten von 21-Hydroxylase und 11- β -Hydroxylase im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg. Erst nach ACTH-Stimulation fand

sich bei heterozygoten Männern ($p < 0,0001$) und Frauen ($p < 0,0002$) ein hochsignifikant niedrigerer Wert. Da die Aktivität der 21-Hydroxylase (17-OH-P/S-Quotient) im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg nicht beeinträchtigt ist, muß also eine starke Verminderung der Aktivität der 11- β -Hydroxylase nach ACTH-Stimulation bei Heterozygoten vorliegen. Ebenso wie wir bildeten BERCOVICI et al. (6), KNORR et al. (26) und LORENZEN et al. (37) ohne vorherige Dexa-Gabe und LEJEUNE-LENAIN et al. (34) und HANDELSMAN et al. (21) mit Dexa-Gabe diesen Quotienten und fanden signifikante Unterschiede zwischen Heterozygoten und Normalpersonen, wodurch die Identifizierung der Heterozygoten weiter verbessert werden konnte.

Zusammenfassend muß festgehalten werden: Bei heterozygoten Genträgern für den 21-Hydroxylasedefekt liegt offensichtlich auch eine deutliche Beeinträchtigung der 11- β -Hydroxylase vor. Dies kann auf verschiedenen Mechanismen beruhen: 1) Das Enzym kann durch Dexa supprimiert sein (58). 2) Es kann durch eventuell erhöhte Androgene (52) oder durch erhöhte 17-OH-P- und/oder P-Werte supprimiert werden. 3) Der angeborene Defekt kann neben der 21-Hydroxylase auch die 11- β -Hydroxylase betreffen, so daß die Vermutung eines Enzymkomplexes oder einer Abhängigkeit der beiden Enzyme in ihrer Funktionsbereitschaft geäußert werden kann.

Der Quotient aus P und Aldo gestattet eine Aussage über die Aktivität aller Enzyme, die bei der in einigen Schritten noch unklaren Synthese von Aldo aus P beteiligt sind.

Bei den Heterozygoten zeigte sich bereits basal bei Frauen ($p < 0,01$), nach ACTH-Stimulation sowohl bei Männern ($p < 0,05$) als auch bei Frauen ($p < 0,01$) ein signifikant größerer Quotient im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Nur LORENZEN et al. (37) bestimmten außer uns diesen Quotienten, allerdings ohne Dexa-Suppression. Ihre Ergebnisse - sie fanden bei Männern einen schwach signifikanten, bei Frauen keinen Unterschied - lassen sich wegen der unterschiedlichen Methodik nicht vergleichen. Aus unseren Ergebnissen läßt sich schließen, daß auch die

Synthese von Aldosteron bei Heterozygoten beeinträchtigt sein könnte.

Der Quotient aus E und 17-OH-P läßt auf die gesamte Aktivität aller Enzyme, die bei der Synthese von E aus 17-OH-P beteiligt sind, schließen, nämlich der 21-Hydroxylase, 11- β -Hydroxylase und 11- β -Dehydrogenase.

Es fanden sich basal bei Frauen ($p < 0,001$), nach ACTH bei Männern ($p < 0,0001$) und Frauen ($p < 0,0001$) hochsignifikant kleinere Quotienten bei den Heterozygoten als bei den gesunden Probanden. Die Umwandlung von F nach E durch die 11- β -Dehydrogenase ist reversibel, was durch den Vergleich der Quotienten F/17-OH-P und E/17-OH-P bestätigt wird. Beide Quotienten lagen bei den Heterozygoten im Vergleich mit Normalpersonen sowohl bei Frauen als auch bei Männern jeweils nach ACTH sowie im mittleren Anstieg signifikant niedriger. Ein Unterschied zwischen den beiden Quotienten zeigte sich lediglich bei dem Basalwert der heterozygoten Frauen, wo der Quotient F/17-OH-P, obwohl kleiner bei den heterozygoten als bei den gesunden Frauen, statistisch keinen signifikanten Unterschied ergab, während der Quotient E/17-OH-P bei den heterozygoten Frauen signifikant niedriger lag.

Cortison wurde von uns zum erstenmal bei Heterozygoten bestimmt, daher gibt es für den Quotienten E/17-OH-P bisher keine anderen Vergleichswerte.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch Messung der wichtigsten Mineralo- und Glucocorticoide sowie Progestine den Heterozygotentest für das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylasedefekt eventuell verbessern zu können und neue Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge bei für diese Krankheit heterozygoten Personen zu gewinnen.

Es wurden bei 26 obligat heterozygoten Genträgern und bei 20 gesunden Kontrollpersonen die Hormone des 17-Hydroxy-Biosynthesewegs (17-Hydroxy-Progesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol und Cortison) und des 17-Desoxy-Biosynthesewegs (Progesteron, 11-Desoxycorticosteron, Corticosteron und Aldosteron) sowohl nach Suppression der Nebennierenrinde durch Dexamethason (Basalwert) wie auch 60 min nach zusätzlicher Stimulation mit ACTH bestimmt.

Im 17-Hydroxy-Biosyntheseweg zeigen die Heterozygoten im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen folgende signifikante Unterschiede: 17-Hydroxy-Progesteron ist basal bei Männern erniedrigt, nach ACTH bei Frauen erhöht. Für Cortisol und Cortison ergeben sich bei beiden Geschlechtern basal und nach Stimulation jeweils erniedrigte Werte. Im 17-Desoxy-Biosyntheseweg unterscheiden sich Heterozygote vom Kontrollkollektiv in folgenden Hormonen: Progesteron ist erst nach ACTH-Gabe bei beiden Geschlechtern erhöht; Corticosteron nur basal bei Frauen erniedrigt; Aldosteron fand sich basal bei Frauen, nach ACTH-Stimulation bei Frauen und Männern erniedrigt.

Es wurden die Enzymaktivitäten mittels der Quotienten aus den Konzentrationen von Substrat- und Produkthormon bestimmt. Es ergaben sich nachstehende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Eine Aktivitätsminderung der 21-Hydroxylase wird nur bei heterozygoten Frauen im 17-Desoxy-Biosyntheseweg deutlich. Die Aktivität der 11- β -Hydroxylase ist bei heterozygoten Frauen und Männern nach ACTH-Stimulation in beiden Synthesewegen, basal nur im 17-Desoxy-Biosyntheseweg vermindert. Auch die Synthese von Aldosteron fanden wir bei heterozygoten Genträgern beeinträchtigt; die Produktion von Cortison ist aufgrund der rever-

siblen Umwandlung zwischen Cortisol und Cortison gleichermaßen wie die Produktion von Cortisol vermindert. - Eine Verbesserung der Diskriminierung zwischen Heterozygoten und Normalpersonen konnte durch diese Quotienten jedoch nicht erreicht werden.

Es besteht also bei den heterozygoten Genträgern für das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylasedefekt ein latenter Defekt dieses Enzyms; darüberhinaus scheinen aber auch die Aktivitäten der 11- β -Hydroxylase und der 18-Hydroxylase bei der Aldosteron-Synthese beeinträchtigt zu sein.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abraham GE, Odell WD, Swerdloff RS, Hopper K (1972) Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-hydroxyprogesterone and estradiol-17 β during the menstrual cycle. *J Clin Endocr* 34:312-318
- 2 Anderson DC, Yen SSC (1976) Effects of oestrogens on adrenal 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 43:561-570
- 3 Antonipillai I, Moghissi E, Frasier SD, Horton R (1983) The origin of plasma deoxycorticosterone in the syndrome of congenital adrenal hyperplasia and in acute states of adrenocorticotropin excess. *J Clin Endocrinol Metab* 57:580-584
- 4 Bartter C, Henkin RI, Bryan GT (1968) Aldosterone hypersecretion in "non-salt-losing" congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Invest* 47:1742-1752
- 5 Beitins IZ, Bayard F, Kowarski A, Migeon CJ (1972) The effect of ACTH administration on aldosterone production in non-saltlosing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 35:595-603
- 6 Bercovici JP, Khoury S, Le Fur JM, Saleun JP, Nahoul K, Scholler R (1981) Hormonal profiles of heterozygotes in humans for 21-hydroxylase deficiency defined by HLA B typing. *J Steroid Biochem* 14:1049-1054
- 7 Biglieri EG, Wajchenberg BL, Malerbi DA, Okada H, Leme CE, Kater CE (1981) The zonal origins of the mineralocorticoid hormones in the 21-hydroxylation deficiency of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 53:964-969

- 8 Bongiovanni AM, Eberlein WR (1958) Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 21:661
- 9 Bongiovanni AM, Eberlein WR, Cara J (1954) Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome. *J Clin Endocrinol* 14:409-422
- 10 Bongiovanni AM, Eberlein W, Goldman A, New M (1967) Disorders of adrenal steroid biogenesis. *Recent Progr Hormone Res* 23:375-449
- 11 Child DF, Bu'Lock DE, Anderson DC (1979) Adrenal steroidogenesis in heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocr* 11:391-398
- 12 Child DF, Bu'Lock DE, Hillier VF, Anderson DC (1979) Heterogeneity in adrenal steroidogenesis in normal men and women. *Clin Endocr* 11:383-389
- 13 Christy NP, Wallace EZ, Jailer JW (1955) The effect of intravenously administered ACTH on plasma 17,21-dihydroxy-20-ketosteroids in normal individuals and in patients with disorders of the adrenal cortex. *J Clin Invest* 34:899-906
- 14 Degenhardt HJ, Visser HVA, Wilmlink R, Crougns W (1965) Aldosterone and cortisol secretion rates in infants with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocr (Kbh.)* 48:587
- 15 Dupont B, Oberfield EE, Smithwick EM, Lee TD, Levine LS (1977) Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet* 2:1309
- 16 Franks RC (1974) Plasma 17-hydroxyprogesterone, 21-deoxycortisol and cortisol in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 39:1099-1102

- 17 Givens JR, Andersen RN, Ragland TB, Wiser WL, Umstot ES (1975) Adrenal function in hirsutism. I. Diurnal change and response of plasma androstenedione, testosterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, LH and FSH to dexamethasone and half a unit of ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 40:988-1000
- 18 Golder WA, Sippell WG (1976) Sephadex LH 20-multiple column chromatography for the simultaneous separation of progesterone, deoxycorticosterone and 17-hydroxyprogesterone from small plasma samples. *J Chromatogr* 123:293
- 19 Gutai JP, Kowarski AA, Migeon CJ (1977) The detection of the heterozygous carrier for congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 90,VI:924-929
- 20 Gutai JP, Meyer WJ, III, Kowarski AA, Migeon CJ (1977) Twenty-four hour integrated concentrations of progesterone, 17-hydroxyprogesterone and cortisol in normal male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 44:116-120
- 21 Handelsman DJ, Howe CJ, Conway AJ, Turtle JR (1983) Heterozygote detection in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem* 29:48-50
- 22 Jacobs DR, van der Poll J, Gabrilove JL, Soffer LJ (1961) 17 α -hydroxyprogesterone - a salt-losing steroid: relation to congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocr* 21:909
- 23 Kater CE, Biglieri EG (1983) Distinctive plasma aldosterone, 18-hydroxycorticosterone and 18-hydroxydeoxycorticosterone profile in the 21-, 17 α - and 11 β -hydroxylase deficiency types of congenital adrenal hyperplasia. *Am J Med* 75:43-48
- 24 Katz FH, Romfh P (1972) Plasma aldosterone and renin activity during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 34:819

- 25 Kelley VC, Ely RS, Raile RB (1953) Metabolic studies in patients with congenital adrenal hyperplasia. Effects of cortisone therapy. *Pediatrics* 12:541
- 26 Knorr D, Bidlingmaier F, Butenandt O, von Schnakenburg K, Wagner W (1975) Test for heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia. In: Lee AP, Plotnick LP, Kowarski AA, Migeon CJ (eds) *Congenital adrenal hyperplasia*. Baltimore, University Park Press, S 495
- 27 Knorr D, Bidlingmaier F, Höller W, Kuhnle U (1983) Diagnosis of homozygosity and heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia (CAH) and control of treatment. *J Steroid Biochem* 19,1:645-653
- 28 Knorr D, Butenandt O (1969) Gas liquid chromatographic investigations in homozygote and heterozygote persons with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediat Scan* 58:203-204
- 29 Kowarski AA, Finkelstein JW, Spaulding JS, Holman GH, Migeon CJ (1965) Aldosterone secretion rate in congenital adrenal hyperplasia. A discussion of the theories on the pathogenesis of the salt-losing form of the syndrome. *J Clin Invest* 44:1505-1513
- 30 Krensky AM, Bongiovanni AM, Marino J, Parks J, Tenore A (1977) Identification of heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia by radioimmunoassay of serum 17-hydroxyprogesterone. *J Pediat* 90,VI:930-933
- 31 Labhardt A (1978) *Klinik der Inneren Sekretion*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 286-400
- 32 Landau RL, Lugibihl K (1958) Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 18:1237

- 33 Lee PA, Gareis FJ (1975) Evidence for partial 21-hydroxylase deficiency among heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 41:415-418
- 34 Lejeune-Lenain C, Cantraine F, Dufrasnes M, Prevot F, Wolter R, Franckson JRM (1980) An improved method for the detection of heterozygosity of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Clin Endocr* 12:525-535
- 35 Levine LS, Dupont B, Lorenzen F, Pang S, Pollack M, Oberfield SE, Kohn B, Lerner A, Cacciari E, Mantero F, Cassio A, Scaroni C, Chiumello G, Rondanini GF, Gargantini L, Giovannelli G, Virdis R, Bartolotta E, Migliori C, Pintor C, Tato L, Barboni F, New MI (1981) Genetic and hormonal characterization of cryptic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 53,VI:1193-1198
- 36 Levine LS, Rauh W, Gottesdiener K, Chow D, Gunczler P, Rapaport R, Pang S, Schneider B, New MI (1980) New studies of the 11 β -hydroxylase and 18-hydroxylase enzymes in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 50:258-263
- 37 Lorenzen F, Pang S, New MI, Pollack M, Oberfield S, Dupont B, Chow D, Schneider B, Levine L (1980) Studies of the C-21 and C-19 steroids and HLA genotyping in siblings and parents of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 50,III:572-577
- 38 Lorenzen F, Pang S, New MI, Dupont B, Pollack M, Chow D, Levine LS (1979) Hormonal phenotype and HLA-genotype in families of patients with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Pediat Res* 13:1356-1360

- 39 Mauseth RS, Hansen JA, Smith EK, Giblett ER, Kelley VC (1980) Detection of heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency - a comparison of HLA typing and 17-OH progesterone response to ACTH infusion. *J Pediatr* 97: 749-753
- 40 Mc Call AL, Stern J, Dale SI, Melby JC (1978) Adrenal steroidogenesis in Methyl-androstenediol-induced hypertension. *Endocrinology* 103:1-5
- 41 Molteni A, Skelton FR, Brownie AC (1970) Effect of adrenal-ectomy on the development of androgen-induced hypertension. *Lab Invest* 23:429-435
- 42 Nabors CJ, West CD, Mahajan DK, Tyler FH (1974) Radioimmuno-assay of human plasma corticosterone: method, measurement of episodic secretion and adrenal suppression and stimulation. *Steroids* 23:363-378
- 43 New MI, Dupont B, Pang S, Pollack M, Levine L (1981) An update of congenital adrenal hyperplasia. *Recent Prog Horm Res* 37:105-181
- 44 New MI, Seaman MP (1970) Secretion rates of cortisol and aldosterone precursors in various forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 30:361-371
- 45 Pardini DP, Kater CE, Vieira JGH, Biglieri EG (1983) Impaired mineralocorticoid hormone responses to adrenocorticotropin stimulation: additional characterization of heterozygosity for the 21-hydroxylase deficiency type of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 57, V: 1061-1066
- 46 Petersen KE, Svejgaard A, Nielson MD, Dissing J (1982) Heterozygotes and cryptic patients in families of patients with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Hormone Res* 16:151-159

- 47 Pham-Huu-Trung MT, Raux MC, Gourmelen M, Baron MC, Girard F (1976) Plasma aldosterone concentrations related to 17α -hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrin (Kbh.)* 82:572-586
- 48 Prader A (1958) Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paediat Acta* 13:426
- 49 Qazi QH, Hill LG, Thompson MW (1971) Steroid studies in parents of patients with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J Clin Endocr* 33:23-26
- 50 Schambelan M, Biglieri EF (1972) Deoxycorticosterone production and regulation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 34:695-703
- 51 Schöneshöfer M, Wagner GG (1977) Sex differences in corticosteroids in man. *J Clin Endocrinol Metab* 45:814-817
- 52 Sharma DC, Forchielli E, Dorfmann RJ (1963) Inhibition of enzymatic steroid 11β -hydroxylation by androgens. *J Biol Chem* 238:572-575
- 53 Simopoulos AP, Marshall JR, Delea CS, Bartter FC (1971) Studies on the deficiency of 21 -hydroxylation in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 32:438-443
- 54 Sippell WG (1981) Automation radioimmunologischer Methoden in der Pädiatrischen Endokrinologie. Entwicklung einer mechanischen Methode zur simultanen chromatographischen Isolierung und radioimmunologischen Bestimmung von acht Corticosteroiden aus einer kleinen Plasmaprobe. BMFT-FB-T 81-036, Februar 1981

- 55 Sippell WG, Bidlingmaier F, Becker H, Brüning T, Dörr H, Golder W, Hollmann G, Knorr D (1978) Simultaneous radio-immunoassay of plasma aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, 11-deoxycortisol, cortisol and cortison. J Steroid Biochem 9:63
- 56 Sonino N, Levine LS, Vecsei P, New MI (1980) Parallelism of 11 β - and 18-hydroxylation demonstrated by urinary free hormones in man. J Clin Endocrinol Metab 51:557-560
- 57 Strott CA, Yoshimi T, Lipsett MB (1969) Plasma progesterone and 17-hydroxyprogesterone in normal men and children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Invest 48:930-939
- 58 Tan SY, Mulrow PJ (1975) The contribution of the zona fasciculata and glomerulosa to plasma 11-deoxycorticosterone levels in man. J Clin Endocrinol Metab 41:126-130
- 59 Ulick S (1976) Adrenocortical factors in hypertension I. Significance of 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone. Am J Cardiol 38:814-823
- 60 Vermeulen A, Verdonck L (1976) Radioimmunoassay of 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-one, 4-androstene-3,17-dione, dehydroepiandrosterone, 17-hydroxyprogesterone and progesterone and its application to human male plasma. J Steroid Biochem 7:1-10
- 61 Weil J, Bidlingmaier F, Sippell WG, Butenandt O, Knorr D (1979) Comparison of two tests for heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia (CAH). Acta Endocr (Kbh) 91: 109-121

- 62 Winkel CA, Milewich L, Parker Jr. CR, Gant NF, Simpson ER, MacDonald PC (1980) Conversion of plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, non-pregnant and pregnant women and adrenalectomized subjects: evidence for steroid 21-hydroxylase activity in nonadrenal tissues. *J Clin Invest* 66: 803-812
- 63 Winkel CA, Parker Jr. CR, Simpson ER, MacDonald PC (1980) Production rate of deoxycorticosterone in women during the follicular and luteal phases of the ovarian cycle: the role of extra-adrenal 21-hydroxylation of circulating progesterone in deoxycorticosterone production. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1354-1358
- 64 Yates J, Deshpande N (1974) Kinetic studies on the enzymes catalysing the conversion of 17~~α~~-hydroxyprogesterone and dehydroepiandrosterone to androstenedione in the human adrenal gland in vitro. *J Endocrinol* 60:27-35
- 65 Youssefnejadian E, Florensa E, Collins WP, Sommerville IF (1972) Radioimmunoassay of 17-hydroxyprogesterone. *Steroids* 20:773-788
- 66 Zumoff B, Fukushima DK, Weitzmann ED, Kream J, Hellman L (1974) The sex difference in plasma cortisol concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 39:805-808

VII. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

17-OH-P	17-Hydroxy-Progesteron
S	11-Desoxycortisol
F	Cortisol
E	Cortison
P	Progesteron
DOC	11-Desoxycorticosteron
B	Corticosteron
Aldo	Aldosteron
AGS	Adrenogenitales Syndrom
SVS	Salzverlustsyndrom
NNR	Nebennierenrinde
Dexa	Dexamethason
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
LH	Luteinisierungs-Hormon

VIII. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Dietrich Knorr, Leiter der Endokrinologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik München, danke ich für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit im endokrinologischen Forschungslabor auszuführen. Außerdem danke ich ihm, daß ich in seiner endokrinologischen Sprechstunde klinische Erfahrungen sammeln konnte.

Für die Betreuung der Arbeit und die vielfältigen, enthusiastischen Anregungen gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Helmut Dörr.

Frau Reinhild Joswig danke ich für die Ausführung der technischen Zeichnungen, Frau Doris Feder für die photographische Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. med. Godehard Stadtmüller für die anregenden Diskussionen und Vorschläge, die zur endgültigen Fassung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

IX. LEBENSLAUF

Am 11. November 1959 wurde ich als Tochter von Dr. Ing. Helmut Villa und Patricia Elizabeth May Villa, geb. Turner, in Stuttgart geboren.

Von 1969 bis 1978 besuchte ich das Eberhard-Ludwigs-Gymnasium in Stuttgart, wo ich das große Latinum und Graecum erhielt und im Mai 1978 das Abitur ablegte.

Mein Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1979 an der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach der Ärztlichen Vorprüfung im März 1981 studierte ich die klinischen Semester an der Ludwig-Maximilians-Universität München (I. Staatsexamen: März 1982; II. Staatsexamen: März 1984), wo ich im April 1985 das III. Staatsexamen ablegte. Im Mai 1985 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Mein Praktisches Jahr leistete ich in der Chirurgischen Klinik, im Dr. von Haunerschen Kinderspital und in der Medizinischen Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München ab. Die verschiedenen Praktika absolvierte ich am Eastbourne District Hospital, England (Abteilung Innere Medizin), am Katharinen-Hospital, Stuttgart (Abteilung Chirurgie) und am Groote Schuur Hospital, Kaapstad, R.S.A. (Abteilung Innere Medizin und Abteilung Pädiatrie).

Die Fertigstellung der vorliegenden Dissertation erfolgte vom April 1983 bis Juli 1985.

